

ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков

Ивета Озере

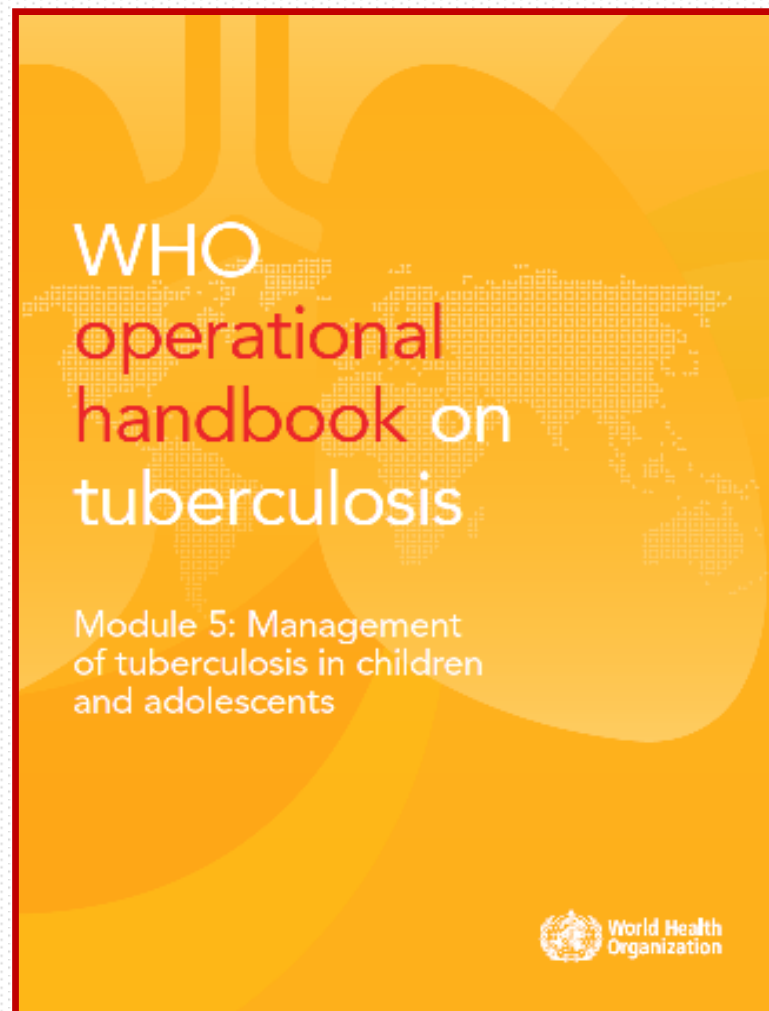
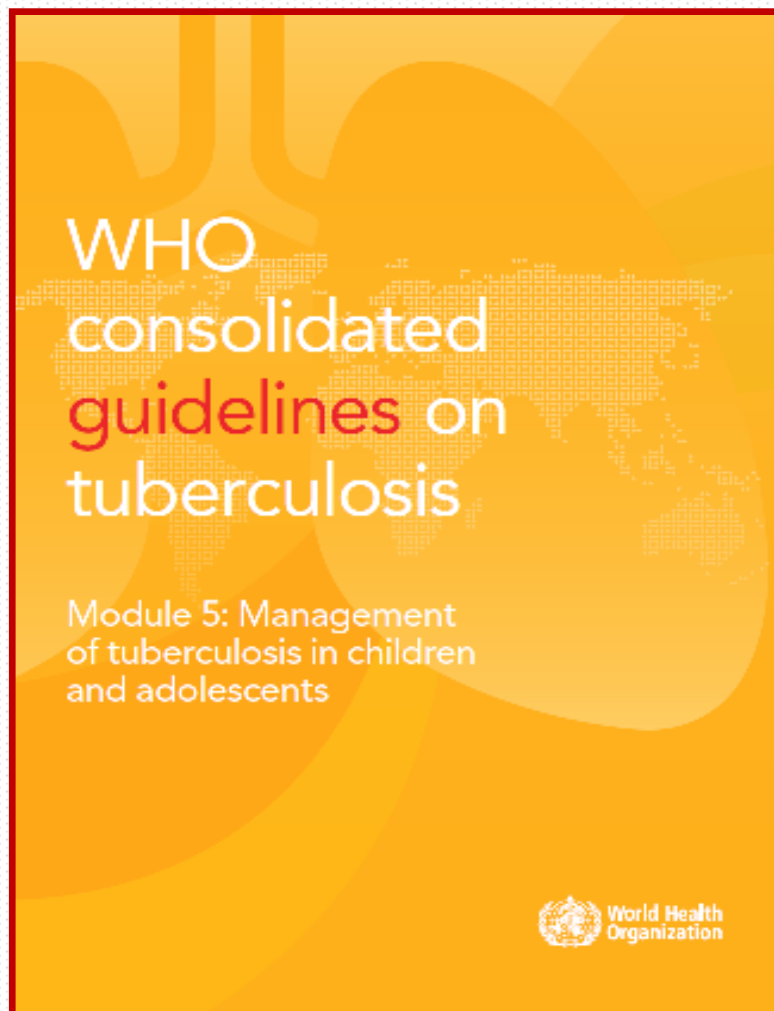
Рижская Восточная клиническая университетская больница, Центр туберкулёза и
лёгочных заболеваний Латвии

Рижский университет имени П.Страдиня, ассоц.профессор кафедры Инфектологии

Онлайн курс *“Инновации в лечении и ведении лекарственно-устойчивого ТБ”*

21 июня 2022 года

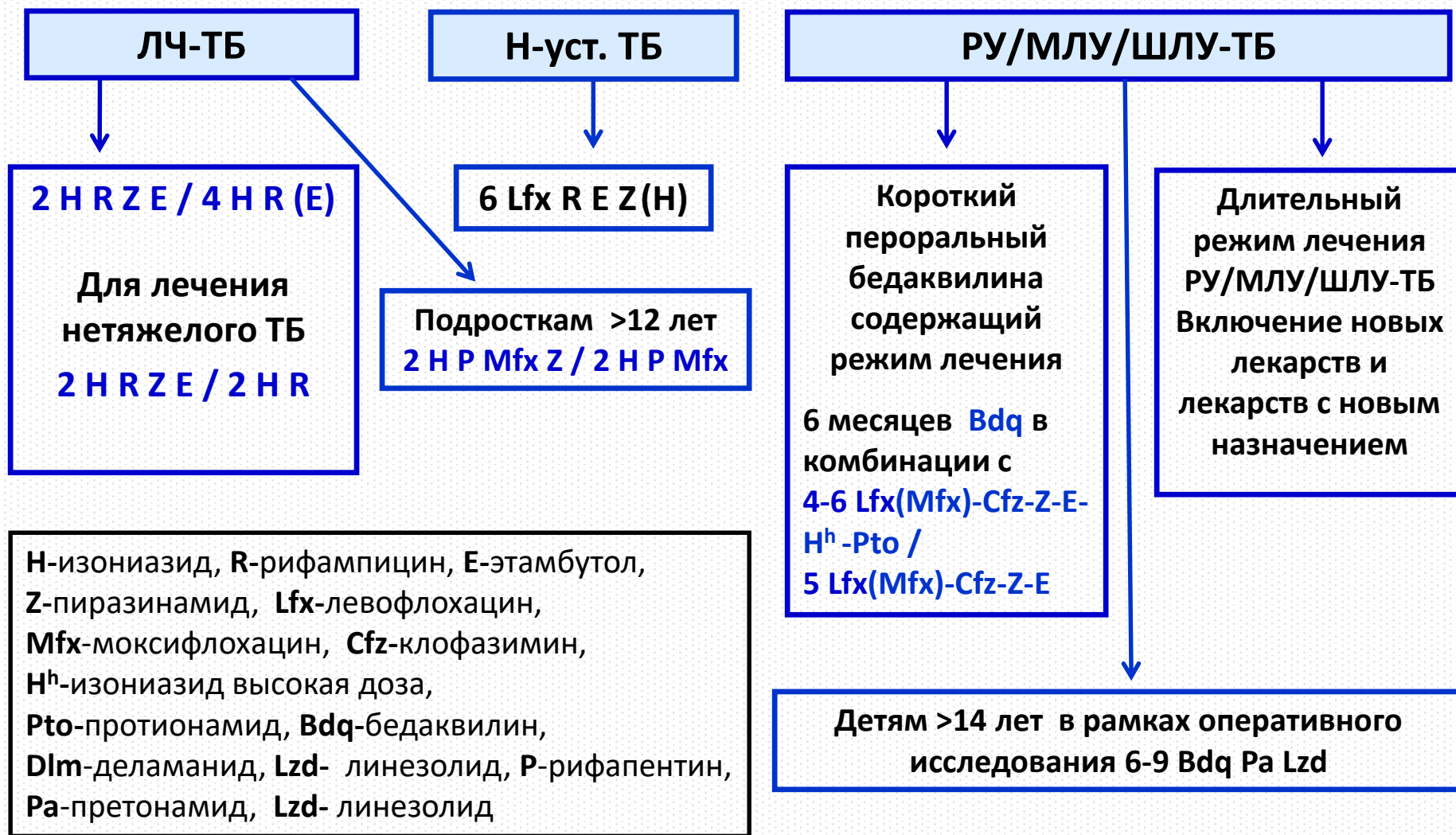
Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5: Ведение туберкулеза у детей и подростков



Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

ВОЗ рекомендованные режимы для лечения ТБ у детей и подростков



Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Режимы для лечения ЛЧ-ТБ легких у детей

Возраст и тяжесть ТБ	Режим лечения	
	Интенсивная фаза	Длительная фаза
Младенцы в возрасте < 3 месяцев или с весом < 3 кг		
Легочны ТБ любой степени тяжести	2 H-R-Z или 2 H-R-Z-E*	4 H-R
Дети и подростки в возрасте от 3 месяцев до < 12 лет		
Нетяжелый ТБ легких	2 H-R-Z или 2 H-R-Z-E*	2 H-R
Тяжёлый ТБ легких	2 H-R-Z-E*	4 H-R
Подростки в возрасте от 12 до <16 лет		
Нетяжелый ТБ легких	2 H-R-Z или 2 H-R-Z-E*	2 H-R
Тяжёлый ТБ легких	2 H-R-Z-E	4 H-R
ТБ легких любой степени тяжести	2 H-P-Z-Mfx	2 H-P-Mfx
Подростки в возрасте от 16-до <20 лет		
ТБ легких любой степени тяжести	2 H-R-Z-E	4 H-R
ТБ легких любой степени тяжести &	2 H-P-Z-Mfx	2 H-P-Mfx

* В странах/регионах с высокой распространенности ВИЧ инфекции и/или с высокой распространенности устойчивости к изониазиду в интенсивной фазе лечения следует добавить этамбутол; ; высокая распространенность ВИЧ определяются как распространенность ВИЧ ≥1% среди взрослых беременных женщин или ≥5% среди людей с ТБ. Пороговые значения для уровня распространенности устойчивости к изониазиду устанавливаются национальными НПТ.

& За исключением подростков с массой тела менее 40 кг и ВИЧ инфицированных подростков с числом CD4 ниже 100 клеток/мм³

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Исследования более коротких курсов лечения для лекарственно-чувствительного ТБ (1)

SHINE (Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children).

Недавно завершённое исследование 3. фазы **эффективности** и **безопасности** лечения **нетяжелого ТБ 4 месяца vs 6 месяцев**

Цель исследования: применяя ВОЗ рекомендованные комбинированные лекарственные формы оценить, можно ли сократить фазу продолжения лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза на два месяца для детей с малыми формами туберкулеза.

Определение малых форм ТБ в исследовании: КУБ отрицательная микроскопия мазка мокроты и ограниченный ТБ процесс (ТБ периферических ЛУ, ТБ внутригрудных ЛУ, ТБ воспаление в пределах одной доли без деструкции легочной ткани и ТБ воспаление без нарушения бронхиальной проходимости).

В исследовании было включено **1204 детей** в возрасте до 16 лет и с весом > 3кг, 127 (10,5%) из них ВИЧ инфицированных (проживающие в Южной Африке, Уганде, Замбии и Индии). Дети были рандомизированный на 2 группы, в каждой по 602 детей.

Исследования более коротких курсов лечения для лекарственно-чувствительного ТБ (2)

Результаты исследования показывали, что четыре месяца лечения не уступают шести месяцам лечения малых форм лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Разница между четырехмесячным и шестимесячным режимом с точки зрения доли детей с неблагоприятным исходом через 72 недели после рандомизации не была выявлена.

A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya et al. Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. N Engl J Med 2022;386:911-22. DOI: 10.1056/NEJMoa2104535

У детей и подростков в возрасте до 16 лет с нетяжелым, лекарственно-чувствительным ТБ можно использовать 4-месячный режим вместо стандартного 6-месячного режима лечения

Рекомендации ВОЗ: Критерии для включения в 4-месячном режиме лечения (2HRZ(E)/2HR) детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелой формой лёгочного ТБ или ТБ периферических Л/У (1)

Нетяжелый ТБ определяется как ТБ периферических лимфатических узлов, ТБ внутригрудных лимфатических узлов без обструкции дыхательных путей, неосложненный ТБ плеврит (без пневмоторакса или эмпиемы), лёгочный ТБ в пределах одной доли без полостей деструкции и милиарной диссеминации

Критерии для включения:

- Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без значительной обструкции дыхательных путей; или
- Лёгочный ТБ ограничен в пределах одной доли без полостей деструкции и милиарной диссеминации; или
- Неосложненный плеврит (без пневмоторакса или эмпиемы)
- Результат *Xpert MTB/RIF* или *Ultra* отрицательный, следы, положительный на очень низком или низком уровне; ТБ с отрицательным результатом мазка мокроты если *Xpert MTB/RIF* или *Ultra* не доступны
- Клинические симптомы ТБ лёгкие, не требующие госпитализации

Рекомендации ВОЗ: критерии для включения в 4-месячном режиме лечения (2HRZ(E)/2HR) детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелой формой лёгочного ТБ или ТБ периферических Л/У (2)

Если рентгенография грудной клетки не доступна, 4-месячный режим лечения следует применять:

- Детям и подросткам у которых результат *Xpert MTB/RIF* или *Ultra* отрицательный, следы, положительный на очень низком или низком уровне) или у которых отрицательный результат мазка мокроты если *Xpert MTB/RIF* или *Ultra* не доступны
- Детям и подросткам имеющим легкие симптомы ТБ, не требующие госпитализации
- Симптомы ТБ полностью исчезают в течение 1 месяца после начала лечения, и ребенок полностью здоров, включая нормальный нутриционный статус, через 4 месяца лечения

Рекомендации ВОЗ: критерии для включения в 4-месячном режиме лечения (2HRZ(E)/2HR) детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелой формой лёгочного ТБ или ТБ периферических Л/У (3)

При отсутствии бактериологического исследования и рентгенологического исследования 4-месячный режим лечения также может быть начат у детей и подростков, соответствующих любому из следующих двух критериев:

- Изолированный ТБ периферических лимфатических узлов без вовлечения других внелегочных локализаций и органов
- У ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы ТБ, не требующие госпитализации

Рекомендации ВОЗ: Критерии для включения в 4-месячном режиме лечения (2HRZ(E)/2HR) детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелой формой лёгочного ТБ или ТБ периферических Л/У (4)

- Лечение следует **модифицировать** или продолжать **в течение 6 месяцев** у детей и подростков, у которых **нет клинического улучшения** (прибавка массы тела и/или исчезновение симптомов ТБ) после 4 месяцев лечения. Эти пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие **лекарственно-устойчивого ТБ**, не связанных с ТБ заболеваний (например, злокачественных новообразований или заболеваний легких, связанных с ВИЧ) и плохой приверженности лечению
- Детям и подросткам **живущим с ВИЧ этамбутол должен быть включен** в интенсивную фазу режима лечения. Назначение 4-месячного режима лечения ВИЧ инфицированным детям и подросткам зависит от степени иммуносупрессии, получает ли пациент АРТ, наличие других оппортунистических инфекций. Такие пациенты должны находится под тщательным наблюдением, и в случае необходимости лечение должно быть продлено

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Рекомендации по применению режима лечения изониазидом, рифапентином, моксифлоксацином и пиразинамидом (2 H-R-Mfx-Z / 2 H-R-Mfx)

Режим может быть выбран для лечения легочного ТБ независимо от тяжести заболевания у подростков в возрасте **12 лет и старше и весом не менее 40 кг**

Режим не должен использоваться у следующих подростков и детей:

- Возраст до 12 лет
- Внелегочные формы ТБ (ТБ ЦНС, милиарный ТБ, костно-суставной ТБ или абдоминальный ТБ)
- Режим можно применять ВИЧ инфицированным пациентам, но его не следует использовать ВИЧ инфицированным лицам при количестве CD4 клеток ниже 100 клеток/мм³ или у пациентов с массой тела менее 40 кг
- Режим не должен использоваться у беременных женщин, женщин после родов и кормящих женщин
- Хотя желательно, ТЛЧ для фторхинолонов до начало лечения не является обязательным, если ТБ был диагностирован с использованием *mWRD*, который также тестирует устойчивость к рифампицину (распространенность устойчивости к фторхинолонам является низкой у пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ)

Рекомендуемая дозировка лекарств для подростков > 12 лет, получающих лечение 4-месячным режимом Н-Р-Z-Mfx

Группа веса кг	4 месяца 2 Н-Р-Mfx-Z /2 Н-Р-Mfx			
	Pyrazinamide	Isoniazid	Rifapentine	Moxifloxacin
40-<50	1500-1600 мг	300 мг	1200 мг	400 мг
50-<65	1500-1600 мг			
≥65	2000 мг			

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРaL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Режимы для лечения лекарственно-чувствительного внелегочного ТБ у детей и подростков (1)

Возраст и форма ТБ	Режим лечения	
	Интенсивная фаза	Длительная фаза
Младенцы в возрасте < 3 месяцев или с весом < 3 кг		
ТБ периферических Л/У	2 H-R-Z или 2 H-R-Z-E*	4 H-R
Дети и подростки в возрасте от 3 месяцев до < 16 лет		
ТБ периферических Л/У	2 H-R-Z или 2 H-R-Z-E*	2 H-R
Подростки > 16 лет		
ТБ периферических Л/У	2 H-R-Z или 2 H-R-Z-E*	4 H-R
Дети и подростки в возрасте 0-19 лет		
ТБ ЦНС (настоятельная рекомендация)	2 H-R-Z-E	10 H-R
ТБ ЦНС (условная рекомендация)	6 H-R-Z-Eto	
ТБ костей и суставов	2 H-R-Z-E	10 H-R
Другие формы внелегочного ТБ	2 H-R-Z-E	4 H-R

* В странах/регионах с высокой распространенности ВИЧ инфекции и/или с высокой распространенности устойчивости к изониазиду в интенсивной фазе лечения следует добавить этамбутол; высокая распространенность ВИЧ определяются как распространенность ВИЧ $\geq 1\%$ среди взрослых беременных женщин или $\geq 5\%$ среди людей с ТБ. Пороговые значения для уровня распространенности устойчивости к изониазиду устанавливаются национальными НПТ.

Режимы для лечения лекарственно-чувствительного внелегочного ТБ у детей и подростков (2)

- Детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с изолированным **ТБ периферических Л/У** (т. е. без вовлечения других внелегочных органов), следует лечить по более короткой схеме лечения **2HRZ(E)/4HR**
- Дети с **ТБ ЦНС** должны получать режим лечения **2HRZE/10HR** или недавно рекомендованный альтернативный короткий более интенсивный режим лечения, состоящий из 6 месяцев изониазида, рифампицина, пиразинамида и этионамида (**6HRZEto**)
- Детей с **костно-суставным ТБ** следует лечить режимом **2HRZE/10HR**
- Детей болеющих **другими формами внелегочного ТБ** (кроме изолированного ТБ периферических Л/У, ТБ ЦНС и костно-суставного ТБ) следует лечить по 6-месячной схеме лечения **2HRZE/4HR**

Короткий интенсивный режим лечения ТБ ЦНС

В отношении лечения ТБ ЦНС были проведены систематический обзор и метаанализ, чтобы сравнить эффективность короткой интенсивной схемы лечения, используемой в Южной Африке, с текущим рекомендуемым ВОЗ 12-месячным режимом лечения

- Стандартный 12-месячный режим (2 H-R-Z-E/10 H-R) лечения использует те же дозы, что и для лечения легочного ТБ
- Короткий интенсивный режим состоит из ежедневного приема **изониазида, рифампицина, пиразинамида и этионамида в течение 6 месяцев (6 H-R-Z-Eto), с более высокими дозами** изониазида в мг/кг и рифампицина по сравнению с 12-месячным режимом лечения
- Режим 6 H-R-Z-Eto имел более низкие показатели смертности и более высокий уровень успешного лечения. Доля неврологических осложнений среди выживших детей была более высокая применяя короткого интенсивного режима по сравнению со стандартным 12-месячным режимом лечения

Короткий интенсивный режим условно рекомендуется как альтернативный вариант лечения ТБ ЦНС

Рекомендуемая временная дозировка для 6-месячного интенсивного режима (6 H-R-Z-Eto) лечения лекарственно-чувствительного ТБ ЦНС

Лекарство	Рекомендуемый диапазон доз (мг/кг)	Максимальная доза мг в день
Isoniazid (H)	15–20*	400
Rifampicin (R)	22.5–30	600
Pyrazinamide (Z)	35–45	2000
Ethionamide (Eto)	17.5–22.5	750

* Верхний предел диапазона для изониазида относится к детям младшего возраста. Для детей старшего возраста более подходящей становится нижняя граница диапазона доз

Рекомендации ВОЗ по лечению костно-суставного ТБ и ТБ ЦНС у детей и подростков (1)

- Детей с предполагаемым или подтвержденным ТБ ЦНС следует лечить Н-R-Z-E в течение 2 месяцев, затем Н-R в течение 10 месяцев **(2 Н-R-Z-E / 10 Н-R)**. Общая продолжительность лечения 12 месяцев. Рекомендуемые дозы препаратов для лечения ТБ ЦНС те же, что и при ТБ лёгких

(Настоятельная рекомендация, низкое качество фактических данных)

- У детей и подростков с бактериологически подтвержденным или клинически диагностированным ТБ ЦНС (без подозрения или признаков МЛУ/РУ-ТБ), 6-месячный интенсивный режим **(6 Н-R-Z-Eto)** может использоваться в качестве альтернативы 12-месячному режиму (2 Н-R-Z-E / 10 Н-R) лечения

(Новая условная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных)

- Детей с предполагаемым или подтвержденным **ТБ костей и суставов** следует лечить режимом **2 Н-R-Z-E / 10 Н-R**, общая продолжительность лечения должна быть 12 месяцев

(Настоятельная рекомендация, низкий уровень качества фактических данных)

Рекомендации ВОЗ по лечению костно-суставного ТБ и ТБ ЦНС у детей и подростков (2)

- У детей и подростков живущих с ВИЧ, лечение ТБ ЦНС следует проводить стандартным 12-месячным режимом лечения. АРТ следует отложить как минимум на 4 недели (и начать в течение 8 недель) после начала лечения ТБ ЦНС. В Южной Африке, где используется короткий более интенсивный режим Н-Р-З-Ето, дети и подростки, живущие с ВИЧ, получают Н-Р-З-Ето в течение 9 месяцев (при этом на протяжении всего периода используются все лекарства)
- Одним из ключевых компонентов внедрения режима Н-Р-З-Ето является правильная дозировка лекарств, используя доступные в настоящее время формы комбинированных лекарственных форм подходящих для детей. Временная стратегия дозирования разработана на основе доступных для детей лекарственных форм изониазида/рифампицин, пипразинамид и этионамида

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРaL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Общие принципы лечения ЛЧ-ТБ

- ❑ Для лечения **лекарственно-чувствительного ТБ** рекомендуется применение **комбинированных лекарственных форм**
- ❑ Для детей и подростков с массой тела **25 кг и более** по дозировке следует соблюдать **рекомендации для взрослых**. Этим детей и подростков можно лечить препаратами для взрослых
- ❑ **Прием лекарств** рекомендуется **каждый день** как во время интенсивной, так и длительной фазы лечения
- ❑ **Пиридоксин (витамин В6)** рекомендуется **истощённым** (с малнутрицией) и живущим с **ВИЧ** детям и подросткам и получающим лечение от ТБ, **в дозе 0,5–1 мг/кг/день**. Дозы пиридоксина могут быть увеличены **до 2-5 мг/кг/день**, если развивается периферическая невропатия, характеризующаяся болью, жжением, покалыванием, онемением или потерей чувствительности в руках и ногах, мышечными судорогами или подергиваниями мышц

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРaL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Показания к адъювантной кортикостероидной терапии (1)

Кортикостероиды должны использоваться как часть **лечения ТБ ЦНС** и могут использоваться для лечения **ТБ перикардита**

- Кортикостероиды иногда используются при других осложненных формах ТБ (например, при осложнениях обструкции дыхательных путей лимфатическими узлами; тяжело больным детям и подросткам с диссеминированным ТБ), но рекомендаций ВОЗ относительно использования кортикостероидов для лечения других форм внелегочного ТБ не существует
- **Преднизолон** можно использовать **в дозе 2 мг/кг/день** перорально, с увеличением дозы **до 4 мг/кг/день** при тяжелом течении болезни (с максимальной дозой 60 мг/день 4 недели). Затем дозу следует **постепенно снижать в течение 2-4 недель** до отмена. В качестве альтернативы можно использовать **дексаметазон в дозе 0,3–0,6 мг/кг/день** с той же продолжительностью и постепенным снижением дозы до полного отмена дексаметазона

Показания к адъювантной кортикостероидной терапии (2)

Рекомендации ВОЗ по применению адъювантной кортикостероидной терапии

- Детям и подросткам болеющим ТБ ЦНС
(Настоятельная рекомендация, умеренное качество фактических данных)
- У пациентов с туберкулезным перикардитом может быть использована начальная адъювантная терапия кортикостероидами
(Условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных)

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРaL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Рекомендация ВОЗ по повторному лечению

- ❑ Пациентам, которым требуется повторное противотуберкулезное лечение, не следует больше назначать схему Категории II (2HRZES/1HRZE/5HRE). Они должны быть направлены на **экспресс-молекулярное тестирование** для определения, по крайней мере, устойчивости к рифампицину и, желательно, статуса устойчивости к изониазиду, особенно если это происходит в течение 6–12 месяцев после завершения лечения
- ❑ Основываясь на профиле чувствительности к лекарственным средствам, **схему лечения 2HRZE/4HR** можно повторить, если документально подтверждено отсутствие резистентности. При наличии устойчивости к рифампицину следует назначить режим лечения МЛУ/РУ-ТБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ

Фаза лечения	Ситуация	Ведение
Интенсивная фаза		
Интенсивная фаза относится к 4-х и 6-месячными режимами лечения	Прерывание < 14 дней	Продолжить лечение и завершить все дозы интенсивной фазы
	Прерывание ≥ 14 дней	Начинать снова интенсивную фазу лечения
Фаза продолжения лечения (4-месячный режим 2HRZ (E) / 2HR)		
Фаза продолжения лечения (4-месячный режим)	Получено ≥80% доз в течение 8 недель	Дальнейшее лечение не требуется
Фаза продолжения лечения (4-месячный режим)	Получено <80% доз и кумулятивное прерывание <1 месяца	Завершить оставшиеся дозы лечения
Фаза продолжения лечения (4-месячный режим)	Завершено <80% доз и кумулятивный перерыв > 1 месяц	Возобновить лечение с начала интенсивной фазы
Фаза продолжения лечения (6-месячный режим 2HRZE / 4HR)		
Фаза продолжения (6-месячный режим) и бактериологически отрицательный результат в начале лечения	Завершено ≥80% доз в течение 16 недель	Дальнейшее лечение не требуется
Фаза продолжения (6-месячный режим) и бактериологически положительный результат в начале лечения	Завершено ≥80% доз в течение 16 недель	Завершить оставшиеся дозы лечения Если прерыв лечения > 2 месяца подряд, используйте клиническую оценку
Фаза продолжения (6-месячный режим)	Завершено <80% доз и кумулятивное прерывание <2 месяцев	Завершить оставшиеся дозы лечения
Фаза продолжения (6-месячный режим)	Завершено <80% доз и кумулятивный перерыв ≥2 месяцев	Возобновить лечение с начала интенсивной фазы, особенно если прерывание было последовательным

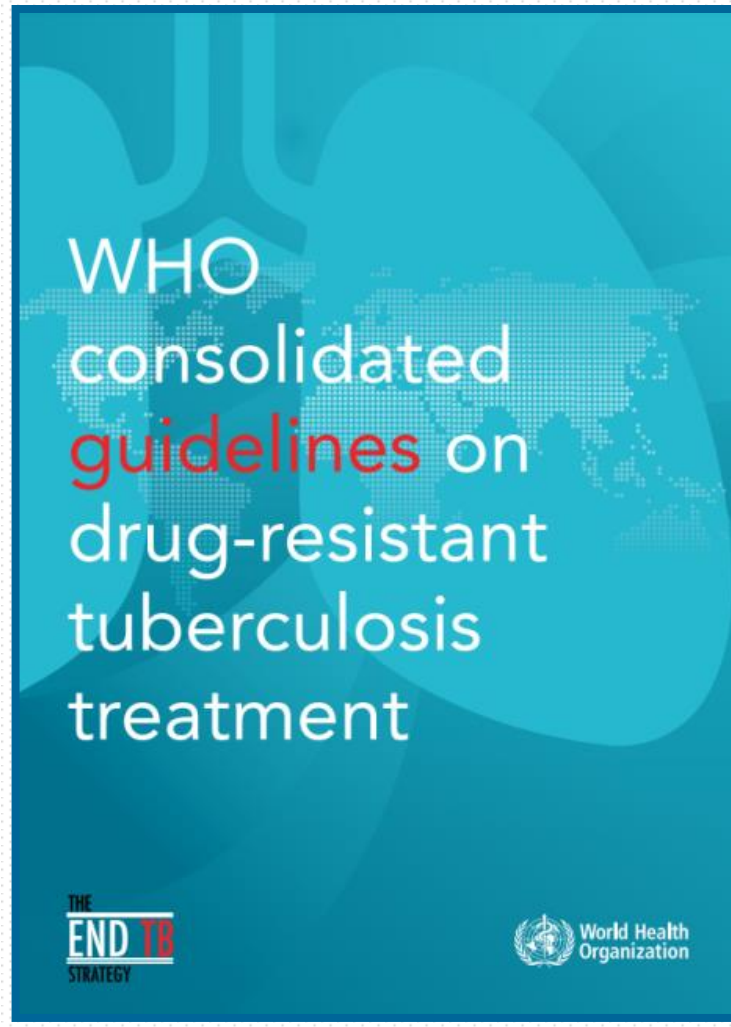
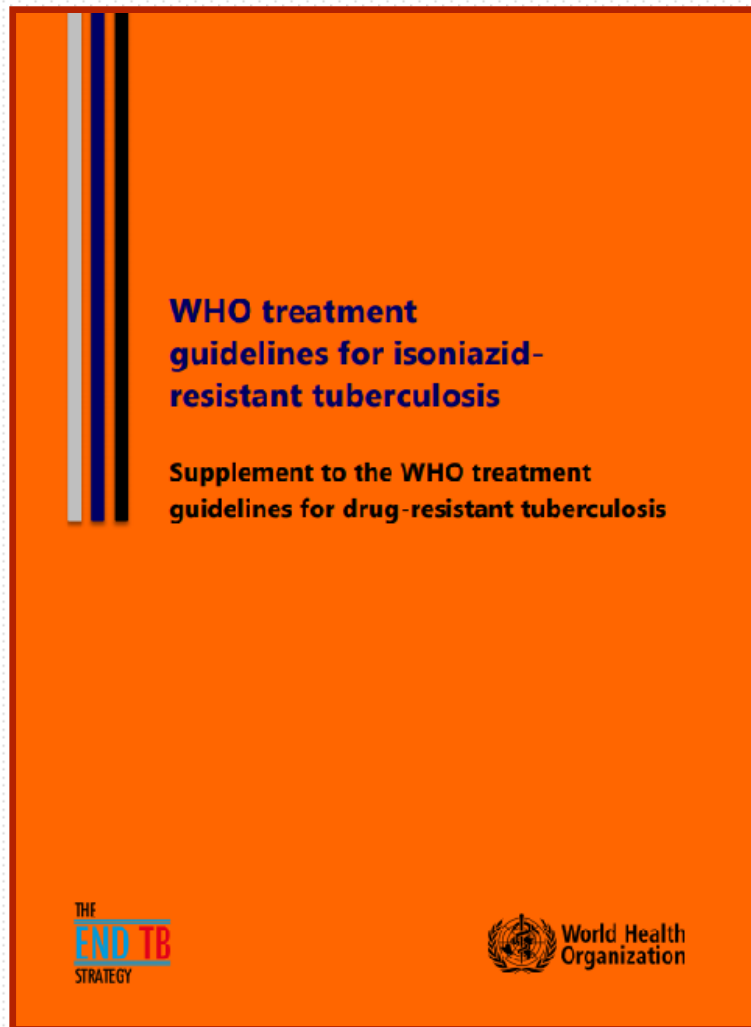
Ведение прерывания лечения у детей и подростков, получающих лечение лекарственно-чувствительного ТБ

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Рекомендации ВОЗ по лечению изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ (1)



Рекомендации ВОЗ по лечению изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ (2)

Рекомендованный режим лечения для пациентов имеющих устойчивость к изониазиду и подтвержденную чувствительность к рифампицину :

(H)REZ- Lfx 6 месяцев

(Условная рекомендация, очень низкий уровень качества фактических данных)

- Не рекомендуется добавлять **стрептомицин** или другой **инъекционный препарат** к режиму лечения
- Перед началом лечения рекомендуется **подтвердить чувствительность МБТ к фторхинолонам**

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Лечение РУ/МЛУ/ШЛУ-ТБ у детей

Выявление детей с лекарственно-устойчивым ТБ

- **Расследование контактов** и скрининг детей и подростков, котоые имели контакт с инфекционным МЛУ/РУ-ТБ больным является важным звеном для быстрой диагностики детей с МЛУ/РУ-ТБ и для быстрого начала лечения
- В случае бактериологического подтверждения ТБ (молекулярными или культуральными методами) лечение ребенка или подростка должно основываться **на результатах ТЛЧ микобактерии самого пациента**
- Клинический диагноз МЛУ/РУ-ТБ может быть поставлен на основании **клинически диагностированного ТБ** (заболевание ТБ без бактериологического подтверждения) и либо **контакта** с известным случаем **МЛУ/РУ-ТБ**, либо наличия других факторов риска МЛУ/РУ-ТБ (ребенок, ранее лечившийся от ТБ, или контактировавший с источником инфекции умершим от ТБ, или с имевшим неудачный исход лечения ТБ). Лечение детей и подростков с клинически диагностированным МЛУ/РУ-ТБ должно основываться на результатах ТЛЧ и вероятного источника МЛУ/РУ-ТБ

ВОЗ быстрое информирование об обновленном руководстве по ведению ТБ у детей и подростков (1)

- GDG проанализировала данные двух исследований фазы II (TMC207-C21112 и IMPAACT P110813). TMC207-C211 включал детей в возрасте от **5 до 18 лет**, а IMPAACT P1108 включал детей в возрасте **0-6 лет**; поэтому обзор данных ФК и безопасности применения **бедаквилина** был сосредоточен **в основном на данных IMPAACT.P1108**
- Хотя данные только **12 детей** в возрасте **0-6 лет** были доступны для анализа, GDG пришла к выводу, что у детей 0-6 лет, **не было никаких сигналов сердечной безопасности, отличных от тех, о которых сообщалось у взрослых**

ВОЗ быстрое информирование об обновленном руководстве по ведению ТБ у детей и подростков (2)

- Популяционные ФК модели обеих исследований показывают, что **плазменные концентрации** наблюдаемое у взрослых, **может быть достигнуты у большинства детей, получающих бедаквилин**, хотя может потребоваться некоторое изменение дозы в зависимости от возраста и веса пациента
- Дополнительно были просмотрены данные лечения ЛУ ТБ у детей из всех шести регионов ВОЗ (большинство из которых из Индии и Южной Африки). В анализ были включены **40 детей в возрасте до 6 лет и 68 детей в возрасте 6-12 лет**, которые получили бедаквилин
 - Применение **бедаквилина** достоверно ассоциировалась **с более короткой продолжительностью лечения и более низкой вероятностью употребления инъекционных противотуберкулезных препаратов**
 - **Дети младше шести лет** получившие бедаквилина содержащую схему лечения **имели меньшую долю успешных результатов лечения (75%)** по сравнению с детьми, которые не получали бедаквилин (84,1%); этот вопрос остался не до конца ясным

ВОЗ быстрое информирование об обновленном руководстве по ведению ТБ у детей и подростков (3)

GDG проанализировала данные фазы I открытого исследования деэскалации возраста, предназначенного для оценки ФК, безопасности и переносимости **деламанида**, вводимого два раза в день в течение 10 дней у детей с МЛУ / РУ-ТБ получающих оптимальный основной режим лечения (протокол 242-12-232) (протокол 242-12-233). Данные были сравнены по возрастным группам: 0-2 лет, 3-5 лет, 6-11 лет, 12-17 лет

- **Плазменные концентрации деламанида** в возрастной **группе 0-2 лет** было **ниже**, чем у пациентов в возрасте 3 лет и старше, что требует моделирования / имитации подхода к дозированию
- Небыло сигналов сердечной безопасности, отличных от зарегистрированные у взрослых

ВОЗ быстрое информирование об обновленном руководстве по ведению ТБ у детей и подростков (4)

Ключевые обновления

Для лечения РУ/МЛУ-ТБ у детей всех возрастов:

- ☐ **Ведаквилин** может использоваться **в составе** более **короткого режима лечения** (условная рекомендация ВОЗ в 2020 г.) или в **составе** более **длительного режима лечения**
- ☐ **Деламанид** может использоваться в составе **длительного режима лечения**

Эти рекомендации позволяют разработать **схемы перорального приема для детей всех возрастов**

Рекомендации ВОЗ по применению бедаквилина у детей и подростков (1)

Ни один из доступных противотуберкулезных препаратов не противопоказан детям

Однако, риски и преимущества каждого лекарства следует тщательно учитывать при разработке режима

Применение бедаквилина у детей

- У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте **до 6 лет** можно использовать полностью **пероральную схему лечения, содержащую бедаквилин** (если они соответствуют критериям для включения в более короткий режим лечения)

(Условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных)

- Бедаквилин следует включать в **более длительную схему лечения** МЛУ-ТБ для пациентов **в возрасте 18 лет и старше**

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество фактических данных)

Рекомендации ВОЗ по применению бедаквилина у детей и подростков (2)

- Бедаквилин также может быть включен в **более длительные схемы** лечения МЛУ-ТБ для пациентов **в возрасте 6-17 лет**
(Условная рекомендация, очень низкая достоверность оценки эффекта)

Таким образом, бедаквилин **можно использовать у детей всех возрастов для лечения МЛУ/РУ-ТБ**. Бедаквилин в настоящее время является компонентом стандартизированного короткого режима перорального приема и препаратом группы А для индивидуальных более длительных режимов лечения

Рекомендации ВОЗ по применению деламанида у детей и подростков (2)

- У детей с МЛУ/РУ-ТБ **в возрасте до 3 лет** деламанид можно использовать в составе **более длительного режима лечения** *(Условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных)*
- У детей с МЛУ/РУ-ТБ **в возрасте 3 лет и старше** деламанид может быть включен в составе **более длительного режима лечения** *(Условная рекомендация, умеренная уверенность в оценке эффекта)*

Таким образом, **деламанид можно использовать у детей всех возрастов для лечения МЛУ/РУ-ТБ**. Деламанид в настоящее время является препаратом группы С для индивидуальных более длительных режимов лечения

Обзор лекции

- ❑ ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламаида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Более короткий исключительно пероральный бедаквилина содержащий режим лечения больных РУ/МЛУ-ТБ (1)

6 месяцев Bdq в сочетании с
4-6 месяцев Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E-H^h-Eto(Pto) / 5 месяцев Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E

Месяцы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bedaquiline											
Isoniazid (высокая доза)											
Ethionamide/ prothionamide											
Levofloxacin											
Clofazimine											
Pyrazinamide											
Ethambutol											

Синий цвет - стандартизированный режим, желтый цвет – продолжение лечения, если у пациента все еще положительный результат микроскопии/посева после 4 месяцев лечения

Более короткий исключительно пероральный бедаквилин содержащий режим лечения больных РУ/МЛУ-ТБ (2)

Стандартизированный более короткий полностью пероральный режим, содержащий бедаквилин **можно использовать у детей всех возрастов**

Критерии для включения в режим лечения:

- Отсутствие устойчивости к фторхинолонам
- Отсутствие предыдущего применения препаратов входящих в состав режима лечения >1 месяца (исключением является подтверждение чувствительности к препарату)
- Отсутствие тяжелых форм ВЛТБ (кроме ТБ периферических Л/У)
- Отсутствие обширного легочного ТБ (наличие деструкции или двустороннего поражения на рентгенограмме)
- Нет непереносимости или повышенного риска токсичности препаратов, входящих в состав курса лечения
- Нет беременности

Более короткий исключительно пероральный бедаквилин содержащий режим лечения больных РУ/МЛУ-ТБ (3)

Критерии препятствующие включение в режим лечения:

- Устойчивость к фторхинолонам не исключена
- Ранее получили лечение с препаратами второго ряда более 1 месяца (включая бедаквилин)
- Обширный легочный ТБ (полости деструкции и/или двухсторонний процесс) и/или тяжелый внелегочный ТБ (за исключением ТБ внутригрудных лимфоузлов)
- Беременность
- Выявление мутаций исключительно в *katG* гене и одновременно в обоих *inhA* и *katG* генах

*WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents.
Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO*

Более короткий исключительно пероральный бедаквилина содержащий режим лечения больных РУ/МЛУ-ТБ (4)

- У детей, у которых есть данные только об **устойчивости к рифампицину** без дальнейшего анализа ТЛЧ (например, *Xpert MTB/RIF* или *Xpert Ultra* в образце кала, но без дальнейшего ТЛЧ в образцах из дыхательных путей), по усмотрению лечащего врача **можно лечить коротким режимом лечения** содержащим бедаквилин
- Для детей в возрасте до 6 лет рекомендации по дозированию бедаквилина являются временными, поскольку они основаны на ограниченных данных, и педиатрические испытания продолжаются
- Если мазок или посев образца стали **отрицательными после 4 месяцев** интенсивной фазы лечения, можно перейти на **продолжительную фазу лечения**

Более короткий исключительно пероральный бедаквилина содержащий режим лечения больных РУ/МЛУ-ТБ (5)

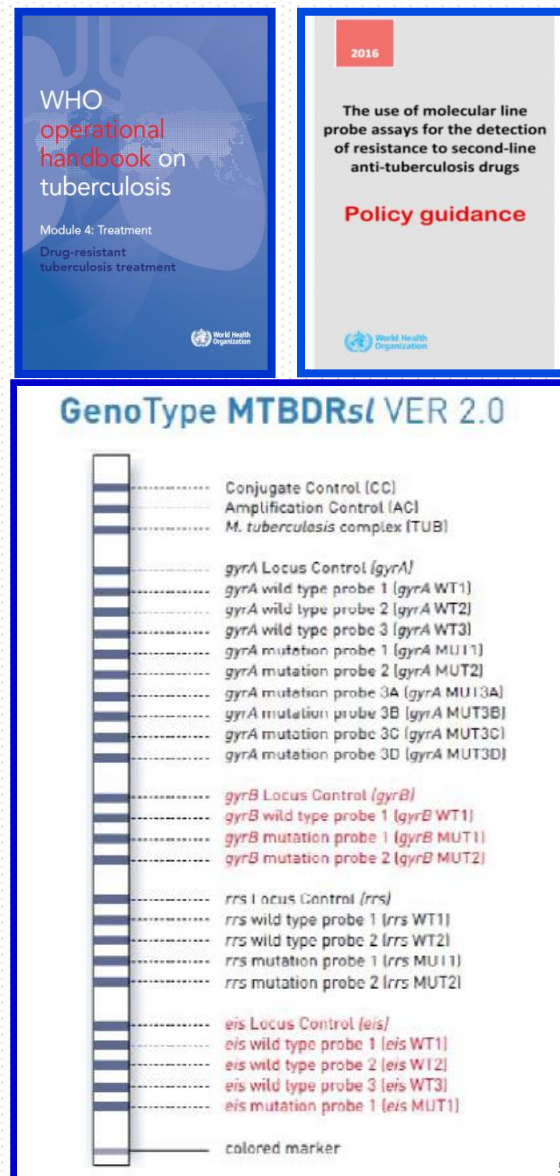
- Если мазок или культура остаются **положительными через 4 месяца** интенсивной фазы лечения, **интенсивную фазу следует продлить** до тех пор, пока мазок или культура становятся отрицательными (максимальная продолжительность 6 месяцев)
- Для детей без бактериологического подтверждения и для тех, у кого образец собрать невозможно, если они являются клинически здоровыми и прибавили в весе, можно перейти на фазу продолжения лечения
- Детям, которым необходимо продлить интенсивную фазу лечения **больше 6 месяцев**, следует перейти на **индивидуальный режим лечения**

Исключение устойчивости к ФХ

Применение ВОЗ рекомендованного диагностического теста *MTBDRsl*

- ❑ Тест основан на обнаружении **мутаций в геноме** МБТ определяющих **устойчивость к фторхинолонам и инъеклируемым** препаратам **второго ряда**
- ❑ Результат в течение 24-48 часов
- ❑ Тест позволяет быстро сортировать пациентов с подтвержденной устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью в две группы:
 - Пациенты, которые могут получать режим краткосрочного курса лечения
 - Пациенты, которые должны получать индивидуализированный длительный курс лечения ЛУ-ТБ

Пациенты у которых применяя *MTBDRsl* выявлена **устойчивость к фторхинолону или инъекционному препарату не должны получать короткий режим лечения**



Рекомендации ВОЗ по применению молекулярных линейных проб для определения лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда

*Genotype **MTBDRsl** / line probe assay (1)*

Рекомендовано применение в качестве **начального теста** (вместо фенотипического культурального метода определения ТЛЧ) для определения устойчивости к **фторхинолонам** и **инъекционным препаратам** второго ряда у пациентов **с подтвержденной устойчивостью** к **рифампицину** и множественной **лекарственной устойчивостью**

- Метод предназначен для **прямого** определения устойчивости МБТ в мокроте, а также для **непрямого** определения устойчивости МБТ в **культуре** независимо от бактериоскопического результата (КУМ пол. или КУМ отр.)
- Метод предназначен для **взрослых и детей**

Рекомендации ВОЗ по применению автоматизированных тестов низкой сложности для амплификации нуклеиновых кислот с целью определения лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда (*low complexity automated NAATs*)

- ❑ У людей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ несложные автоматизированные тесты **NAATs** могут быть использованы на мокроте для первоначального выявления **устойчивости к изониазиду и фторхинолонам** предпочтительно фенотипических ТЛЧ

(Условная рекомендация, умеренная достоверность доказательств диагностической точности)

- ❑ У людей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ и устойчивостью к рифампицину несложные автоматизированные **NAATs** тесты могут быть использованы на мокроте для первоначального выявления **устойчивости к этионамиду** предпочтительно секвенированию ДНК промотора *inhA* гена

(Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств диагностической точности)

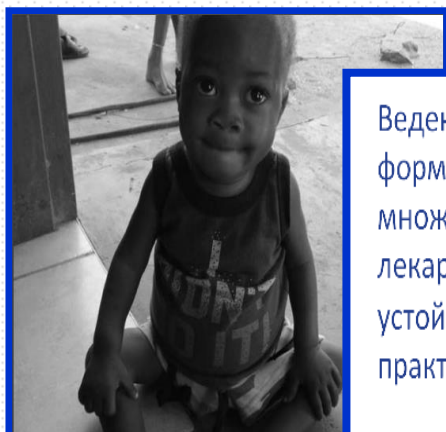
- ❑ У людей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ и устойчивостью к рифампицину несложные автоматизированные **NAATs** тесты могут быть использованы на мокроте для первоначального выявления **резистентности к амикацину**, предпочтительно фенотипическим ТЛЧ

(Условная рекомендация; низкая достоверность доказательств диагностической точности)

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (1)



Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: **A FIELD GUIDE**

Fourth Edition: February 2019
Cover photo courtesy of Marcela Tommasi

Ведение детей, болеющих
формой туберкулеза
множественной
лекарственной
устойчивостью:
практическое руководство

WHO consolidated **guidelines** on tuberculosis

Module 4: Treatment
**Drug-resistant
tuberculosis treatment**

Rapid communication on
updated guidance on the
management of tuberculosis in
children and adolescents



WHO consolidated **guidelines** on tuberculosis

Module 5: Management
of tuberculosis in children
and adolescents



Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (2)

Принципы строение режима лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей

- Режим лечения должен состоять как минимум из **4 эффективных лекарств** (к которым МБТ будет чувствительна) **в течение всего периода терапии**
 - Некоторые лекарства (бедаквилин или линезолид) могут быть применены более короткие сроки из-за возможности серьезных побочных эффектов
 - В случаях обширного процесса и обильного бактериовыделения **добавление 5-го препарата** по крайней мере в течение первых месяцев лечения может быть целесообразным
- Лечение должно **основываться на ТЛЧ МБТ источника инфекции** или **изолятов ребенка** и составляется **индивидуально** для каждого ребенка
- Строение режима лечения должно **основываться на новой перегруппированной классификации препаратов** (перегруппировка на основании последних данных о соотношении их эффективности и безопасности)

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (3)

- При построении режима лечения **приоритет** отдается препаратам **группы А и группы В**, а также **деламаниду** из группы С
- Включение **бедаквилина** в составе индивидуального режима лечения рекомендуется **всем детям**
 - Рекомендуемая стандартная продолжительность лечения **бедаквилином** составляет **6 месяцев**
 - Продление приема бедаквилина более 6 месяцев может быть рассмотрено у некоторых детей без других вариантов лечения (например, устойчивость к фторхинолонам или непереносимость линезолида)

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (4)

- Применение **линезолида** связано с повышенной **токсичностью**, которая зависит от **длительности применения**; хотя его применение в течение всего курса лечения способствует повышению эффективности, возможно из-за нежелательных явлений его придется использовать только в течение нескольких первых месяцев. Если нет других вариантов, например, при ТБ ЦНС, вызванном штаммом МЛУ/РУ-ТБ, или при МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, но чувствительностью к линезолиду, прием линезолида можно продолжать в течение более длительного времени, например, **6-9 месяцев или дольше**, насколько позволяют побочные эффекты
- **Деламанид** можно добавить в режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ **для детей всех возрастов**, если есть (подозрение) устойчивость или подозрение на **устойчивости к фторхинолонам** или тяжелое заболевание, требующее пятого лекарства. Рекомендуемая стандартная продолжительность лечения деламанидом составляет **6 месяцев**. Данные о его использовании более 6 месяцев не оценивались ВОЗ

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (5)

- Если составить режима применяя препараты из группы А или группы В, и деламанида из группы С невозможно, следует рассмотреть возможность добавления **этамбутола и/или пиразинамида** (если ТЛЧ ребенка или источника инфекции подтверждает чувствительность к этим лекарствам). Из-за трудностей с интерпретацией ТЛЧ этамбутол следует рассматривать только тогда, когда он может быть эффективным
- **Пара-аминосалициловая кислота** является еще одним лекарственным средством группы С, которое можно использовать у детей и подростков, если новые лекарства недоступны или невозможно составить режима лечения из четырех или пяти препаратов
- **Этионамид/протионамид** следует применять в качестве дополнительного лекарственного средства только при отсутствии мутации в *inhA* гене. Этионамид следует оставить для ситуаций, когда более эффективные лекарства (например, бедаквилин, линезолид, клофазимин) не могут быть использованы

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (6)

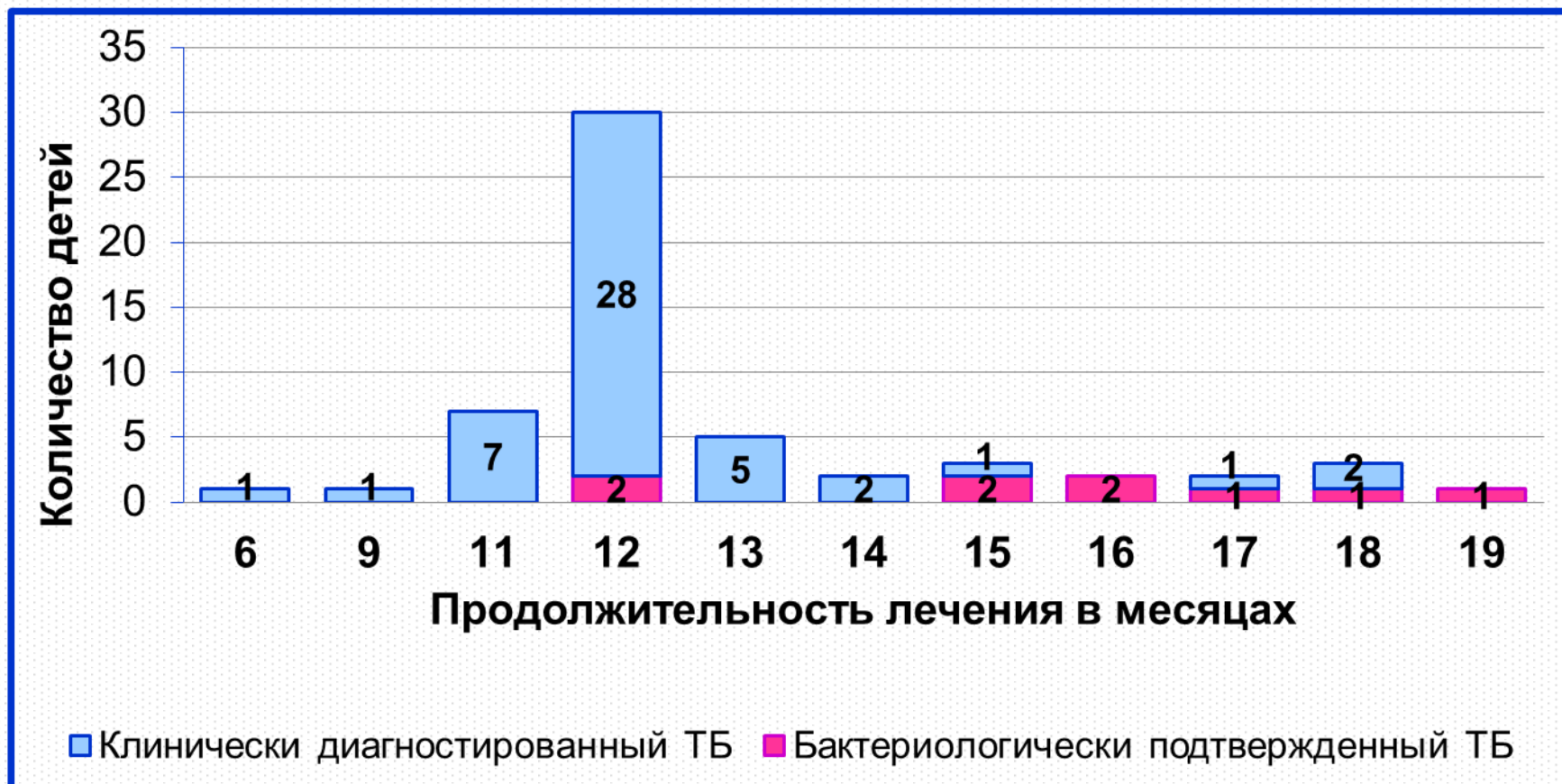
- У детей **с устойчивостью к фторхинолонам** или с ограниченными возможностями лечения можно рассмотреть возможность продления приема **бедаквилина более 6 месяцев и/или комбинации** бедаквилина **с деламанидом**
- **Инъекционные препараты** (амикацин, стрептомицин) **не следует применять** у детей из-за риска необратимой потери слуха и плохой переносимости. Потеря слуха является частым серьезным побочным эффектом аминогликозидов, оказывающим глубокое влияние на овладение речью, способность учиться в школе и дальнейшее развитие. **Амикацин** может быть включен в лечение МЛУ/РУ-ТБ только у людей **в возрасте 18 лет и старше** на более длительных режимах, когда продемонстрирована чувствительность и могут быть обеспечены адекватные меры для мониторинга побочных реакций. Если амикацин недоступен, **стрептомицин** может заменить амикацин при тех же условиях

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (7)

- **Продолжительность лечения** детей с использованием индивидуальных схем зависит от локализации, тяжести заболевания и от обширности устойчивости к лекарствам. Детей **с нетяжелой формой** заболевания обычно можно лечить **менее 18 месяцев**. Детям с обширным заболеванием может потребоваться более длительное лечение в зависимости от клинического прогресса, локализации заболевания (например, кости или ЦНС), характера устойчивости и количества эффективных препаратов

У детей и подростков в возрасте до 15 лет тяжелая форма заболевания обычно определяется наличием каверн, либо двусторонним паренхиматозным поражением легких, либо двусторонним поражением медиастинальных узлов со сдавлением дыхательных путей на рентгенограмме, либо внелегочными формами заболевания (за исключением ТБ периферических Л/У). Возникновение тяжёлой малнутриции, выраженная иммуносупрессия или положительный результат бактериологического исследования ТБ (Xpert MTB/RIF, Ultra, другие mWRD, мазок, посев) также следует учитывать при определении количества необходимых эффективных лекарств или продолжительности лечения

Продолжительность курса лечения МЛУ / ШЛУ-ТБ у детей до 15 лет в 2005-2015 гг.



7 из 9 бактериологически подтвержденных детей имели постпервичный ТБ. Все, кроме одного ребенка, либо вылечились, либо завершили курс лечения.

Более длительный индивидуализированный режим лечения для детей, которые не соответствуют для включения стандартизованный пероральный бедаквилина содержащий режим лечения (8)

- По возможности следует использовать **детские лекарственные формы**
- Важное значение имеют **мониторинг** и управление нежелательными побочными явлениями лекарств

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Возможный более длительный индивидуализированный режим лечения для детей и подростков с МЛУ/РУ-ТБ в зависимости от наличия устойчивости к фторхинолонам и тяжести заболевания

Уст./чувств. к ФХ	Режим	Другие лекарства при необходимости
Чувствительность к ФХ	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz (Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto ^{b,c} , (E,Z) ^d
Устойчивость к ФХ	Bdq-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm) ^e	Dlm ^e , PAS, Eto ^{b,c} , (E,Z) ^d
Устойчивость к ФХ и бедаквилину (±клофазимину)	Lzd-Cs-Dlm ^e -E-Z ^d	Mpm/Clav, Eto ^{b,c} , PAS ^c

^a В скобках указаны лекарства, которых при необходимости можно использовать в качестве пятого лекарства

^b Используйте этионамид только в том случае, если МБТ пациента или источника инфекции не имеют известной или предполагаемой мутации *inhA* гене

^c Пара-аминосалициловая кислота и этионамид показали эффективность только в схемах, не содержащих бедаквилина, линезолида, клофазимина или деламанида и применяются только тогда, когда другие варианты составления режима невозможны

^d Применение этамбутола и пиперазина следует рассмотреть, если к ним сохранена чувствительность, и режим лечения не возможно составить применяя другие медикаменты

^e При одновременном назначении деламанида и циклосерина важно следить за нейropsychиатрическими побочными эффектами

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы лечения ТБ у детей и подростков
 - Режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-ех месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
 - Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

Бедаквилин, претоманид и линезолид (ВРaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше (1)

Режим состоит из приема **претоманида, линезолида и бедаквилина (ВРaL)** в течение от **6 до 9 месяцев**. Режим можно использовать у подростков **в возрасте 14 лет и старше** при соблюдении стандартам ВОЗ соответствующих условия

Рекомендация ВОЗ по применению **ВРaL** режима лечения

- Режим лечения длительностью 6–9 месяцев, состоящий из бедаквилина, претоманида и линезолида (ВРaL), может быть использован **в условиях оперативного исследования** для лечения МЛУ-ТБ у пациентов имеющих устойчивость к фторхинолонам, которые ранее не получали лечение бедаквилином и линезолидом > 2 недель

(условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценке эффекта)

Бедаквилин, претоманид и линезолид (ВРaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше (2)

Критерии для включения в режим лечения:

- Бактериологически подтвержденный легочный ТБ с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам, и с устойчивостью или без устойчивости к инъекционным препаратам
- Возраст ≥ 14 лет
- Вес ≥ 35 кг
- Информированное согласие на участие в проекте оперативного исследования и соблюдение графика последующего наблюдения (подписанное или засвидетельствованное согласие, если пациент неграмотен, или подписанное или засвидетельствованное согласие родителя или законного опекуна ребенка)
- Для девочек-подростков отсутствие беременности или грудного вскармливания и готовность использовать эффективные средства контрацепции
- Отсутствие известной аллергии на какие-либо лекарства, входящие в состав ВРaL
- Нет данных об устойчивости к лекарствам входящим в режим лечения и в прошлом они не применялись ≥ 2 недель;
- Нет внелегочного ТБ (ТБ ЦНС, костно-суставной ТБ)

Вопросы (1)

- 1. Выберите соответствующий режим лечения для 10-летнего ребенка с клинически диагностированным ТБ; у источника инфекции устойчивость к изониазиду (выявлены мутации в *katG* и *inhA* генах) и к рифампицину**
 - a) Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения
 - b) Длительный режим лечения для пациентов болеющих РУ/МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - c) Режим для лечения пациентов болеющих изониазид-устойчивым ТБ

- 2. Выберите соответствующий режим лечения для 2-летнего ребенка с клинически диагностированным ТБ; у источника инфекции устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, левофлоксацину и моксифлоксацину**
 - a) Длительный режим лечения для пациентов болеющих РУ/МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - b) Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения
 - c) Режим лечения для лекарственно чувствительного ТБ, так как у ребенка самого нет бактериологического подтверждения диагноза

Вопросы

3. Какое из следующих утверждений верно?

- a) Делаганида можно назначать детям старше 3 лет
- b) Бедаквилина можно назначать детям старше 6 лет
- c) Бедаквилина и делаганида можно назначать детям всех возрастов

4. Ребенок получает линезолид. Ваш поступок в случае развития неврита зрительного нерва у ребенка:

- a) Прекращение применения линезолида и выяснение причин развития неврита зрительного нерва
- b) Продолжение применения линезолида, так как он является очень важным препаратом в режиме лечения
- c) Снижение дозы линезолида и продолжение лечения

Обзор лекции

- ВОЗ рекомендованные режимы для лечения лекарственно чувствительного легочного и внелегочного ТБ
 - Стандартный 6-месячный режим лечения
 - Более короткий 4-х месячный режима лечения
 - Новый режим лечения 2 Н Р Mfx Z / 2 Н Р Mfx
 - Лечение внелегочного ТБ
 - Общие принципы лечения лекарственно чувствительного ТБ
 - Адъювантная терапия кортикостероидами
 - Повторное лечение и лечение после перерыва
- ые режимы лечения ТБ у детей и подростков
- Лечение лекарственно-устойчивого ТБ
 - Лечение изониазид-устойчивого, рифампицин-чувствительного ТБ
 - Обновленная информация и рекомендации по применению бедаквилина и деламанида у детей
 - Короткий пероральный бедаквилина содержащий режим лечения МЛУ-ТБ
 - Длительный режим лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ
 - ВРАL режим для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте 14 лет и старше
- Противотуберкулезные препараты и их дозировка у детей

ВОЗ рекомендованные дозы пероральных препаратов первого ряда для детей

Исследования фармакокинетики **изониазида, пиразинамида** и **этамбутола** у детей показали, что прежде рекомендованные дозы не у всех детей были достаточны для достижения эффективного уровня плазменной концентрации

Препарат	Суточная доза (мг/кг)	Максимальная суточная доза (мг)
Изониазид	10 (7-15)	300
Рифампицин	15 (10-20)	600
Пиразинамид	35 (30-40)	2000
Этамбутол	20 (15-20)	1200

Грудным детям младше 3 месяцев может возникнуть необходимость индивидуального подбора доз имея ввиду особенности метаболизма и лекарственную токсичность

Возобновленная информация фармакокинетики и безопасности противотуберкулезных лекарств у детей (1)

В исследованиях **MDR-PK 1** и **MDR-PK 2** изучали фармакокинетику, безопасность и оптимизацию дозировки препаратов второго ряда для лечения МЛУ-ТБ у детей

Линезолид

- Дозировка линезолида **10–20 мг/кг** позволила достичь более высоких, чем ожидалось, концентраций в плазме крови у детей по сравнению с целевыми концентрациями у взрослых при ежедневной дозировке 600 мг
- Однако, **побочные явления** были **частыми** и иногда тяжелыми
- **Более низкие дозы** с потенциалом достичь целевые плазменные концентрации и уменьшить частоту и тяжесть нежелательных явлений следует оценивать у детей

Левифлоксацин

- Дозировка левифлоксацина в дозе **15–20 мг/кг** является безопасной и хорошо переносится детьми, но **не достигает** такую же плазменную концентрацию как у взрослых при той же дозировке

Обновленная информация фармакокинетики и безопасности противотуберкулезных лекарств у детей (2)

Моксифлоксацин

- У детей получающих **7,5-10 мг/кг Моксифлоксацина** плазменная концентрация была ниже по сравнению со взрослыми получающими стандартную дозировку 400 мг

Амикацин

- Доза **Амикацина 15-20 мг/кг** у большинства детей **обеспечила** достижение целевой плазменной концентрации сравнимой с эффективной концентрацией у взрослых

ВОЗ и *Sentinel project* рекомендованные дозы противотуберкулёзных препаратов для лечения РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ у детей (1)

Препарат	Дозировка	Форма выпуска	Макс. доза мг/в день	Замечания
Левифлоксацин	15-20 мг/кг/ в день	100 мг дисперг. табл. 250 мг табл.	1500	
Моксифлоксацин	10-15 мг/кг/ в день	100 мг дисперг. табл. 400 мг табл.	400	10 мг/кг для детей < 6 месяцев
Линезолид	15 мг/кг/ в день для детей с весом <15 кг 10-12 мг/кг для детей с весом ≥15 кг	20 мг/мл сироп 600 мг табл.	600	
Клофазимин	2-5 мг/кг/ в день	50 мг капсулы и табл. 100 мг капсулы и табл.	100	Можно назначать каждый 2 или 3 день, если доза слишком большая
Циклосерин/ теризидон	15-20 мг/кг/ в день для детей с весом от 7-<30 кг; 10-15 мг/кг/в день для детей с весом ≥ 30 кг	125 миникапсула (теризидон) 250 мг капсула	1000	

ВОЗ и *Sentinel project* рекомендованные дозы противотуберкулёзных препаратов для лечения РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ у детей (2)

Препарат	Дозировка	Форма выпуска	Макс. доза мг/в день	Замечания
Изониазид	Высокая доза 15-20 мг/кг/ в день	50 мг/5 мл раствор 100 мг табл.		Добавление пиридоксина 12,5 мг для детей < 5 лет и 25 мг для детей > 4лет
Этамбутол	15-20 мг/кг/ в день	100 мг дисперг. табл. 400 мг табл.	-	
Пиразинамид	30-40 мг/кг/в день	150 мг дисперг. табл. 400 мг табл. 500 мг табл.		
Этионамид/ протионамид	15-20 мг/кг/в день	125 мг дисперг. табл. (этионамид) 250 мг табл.	1000	
ПАСК	200-300 мг/кг/в день разделено на два приема	ПАСК (4 г) пакетик ПАС натриевая соль (4 г) пакетик ПАС натриевая соль 60% (9,2 г) пакетик		

ВОЗ и *Sentinel project* рекомендованные дозы противотуберкулёзных препаратов для лечения РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ у детей (3)

Препарат	Дозировка	Форма выпуска	Макс. доза мг/в день	Замечания
Амикацин	15-20 мг/кг/в день	500 мг/2 мл флакон	1000	
Стрептомицин	20-40 мг/кг/ в день	1000 мг флакон	1000	
Канамицин	15-20 мг/кг/в день	500 мг/2 мл флакон	1000	Доступны также 1000 мг (3 мл) флаконы
Капреомицин	15-20 мг/кг/в день	500 мг/2 мл флакон	1000	Доступны также 1000 мг (2 мл) флаконы
Меропенем	20-40 мг/кг В/В каждые 8 часов	1 г флакон (20 мл)	* 6000	Применяется вместе с клавулановой кислотой
Имипенем/ циласатин	Не применяют детям < 15 лет; детям ≥15 лет и с весом > 30 кг 1 флакон 2 х в день	500мг + 500 мг флакон		Применяется вместе с клавулановой кислотой
Клавулановая кислота	*80 мг/кг/в день разделено на 2 приема исходя из дозы амоксциллина	250 мг амоксциллин/ 62,5 мг клавулановая кислота /5 мл суспензия	*Амоксициллин 4000 мг/в день Клавуланат 500 мг/ в день	Применяется вместе с карбапенемами

Дозирование бедаквилина

Бедаквилин (Bdq) 20 мг диспржируемые таблетки (дт)		
3-<5 кг 5-<7 кг	0-<3 месяцев	1,5 дт каждый день 2 недели, потом 0,5 дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	≥3 месяцев	3 дт каждый день 2 недели, потом 1 дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
7-<10 кг	0-<3 мецсяцев	1,5 дт каждый день 2 недели, потом 0,5 дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	3-<6 месяцев	3 дт каждый день 2 недели, потом 1 дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	≥ 6 месяцев	4 дт каждый день 2 недели, потом 2 дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
10-<16 кг	3-<6 месяцев	3 дт каждый день 2 недели, потом 1 дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	≥ 6 месяцев	6 дт каждый день 2 недели, потом дт 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
16-<24 кг	10 дт каждый день 2 недели, потом дт 5 х в неделю (понедельник, среда пятница)	
24-<30 кг		
30-<36 кг	20 дт каждый день 2 недели, потом дт 10 х в неделю (понедельник, среда пятница)	
Бедаквилин (Bdq) 100 мг таблетка (100 мг/10 мл = 10 мг/мл)		
3-<5 кг 5-<7 кг	0-<3 месяцев	3 мл каждый день 2 недели, потом 1 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	≥3 месяцев	6 мл каждый день 2 недели, потом 2 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
7-<10 кг	0-<3 месяцев	3 мл каждый день 2 недели, потом 1 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	3-<6 месяцев	6 мл каждый день 2 недели, потом 2 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	≥ 6 месяцев	8 мл каждый день 2 недели, потом 4 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
10-<16 кг	3-<6 месяцев	6 мл каждый день 2 недели, потом 2 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
	≥ 6 месяцев	12 мл каждый день 2 недели, потом 6 мл 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)
16-<24 кг 24-<30 кг	2 таблетки каждый день 2 недели, потом 1 таблетка 3 х в неделю (понедельник, среда пятница)	

Дозирование деламанида

Деламанид 25 мг диспергируемые таблетки (дт)			
Вес	Возраст		Дозировка
3-<5 кг	1 дт 1 х в день		
5-<7 кг	<3 месяцев	1 дт 1 х в день	
7-<10 кг	≥ 3 месяцев	1 дт 2 х в день	
10-<16 кг	1 дт 2 х в день		
16-<24 кг	2 дт утром, 1 дт вечером		
24-<30 кг			
30-<36 кг	2 дт 2 х в день		
36-<46 кг	2 дт 2 х в день		
Деламанид 50 мг таблетки (50 мг в 10 мл = 5мг/мл)			
3-<5 кг	5 мл (0,5 табл.) 1 х в день		
5-<7 кг 7-<10 кг	<3 месяцев	5 мл (0,5 табл.) 1 х в день	
	≥ 3 месяцев	5 мл (0,5 табл.) 2 х в день	
10-<16 кг	5 мл (0,5 табл.) 2 х в день		
16-<24 кг 24-<30 кг	10 мл (1 табл.) утром, 5 мл (0,5 табл.) вечером		
30-<36 кг	1 табл. 2 х в день		
36-<46 кг	1 табл. 2 х в день		

Дозы деламанида и бедаквилина которые были применены в клинических исследованиях

Препарат	& ВОЗ и * <i>Sentinel project</i>	Форма выпуска
Delamanid	* 3-4 мг/кг /в день & Назначается детям > 2 лет: ■ Детям от 3 до 5 лет 25 мг 2 х в день ■ Детям от 6 до 11 лет 50 мг 2 х в день ■ Детям от 12 до 17 лет 100 мг 2 х в день	50 мг таблетка
Bedaquiline	* 6 мг/кг/в день в течение 14 день затем 3 мг / кг /в день 3 раза в неделю & Назначается детям > 5 лет лет: ■ С весом 15-29 кг 200 мг в день 14 дней, затем 100 мг 3 х в неделю 22 недель ■ С весом > 29 кг 400 мг в день 14 дней, затем 200 мг 3 х в неделю 22 недель	100 мг таблетка

* Данные о применении Делаганида у детей младше 3 лет и Бедаквилина у детей младше 6 лет ограничены. При необходимости применения новых препаратов у детей младше рекомендованного возраста, возможна дозировка, которая экстраполирована у взрослых и была применена в клинических исследованиях

В настоящее время доступные детские лекарственные формы

Препарат	Дозировка мг	Лекарственная форма
Rifampicin 75 mg + Isoniazid 50 mg + Pyrazinamide 150 мг		Диспергируемые таблетки
Rifampicin 75 mg + Isoniazid 50 mg		Диспергируемые таблетки
Изониазид	100	Диспергируемые таблетки
Этамбутол	100	Диспергируемые таблетки
Пиразинамид	150	Диспергируемые таблетки
Моксифлоксацин	100	Диспергируемые таблетки
Левифлоксацин	100	Диспергируемые таблетки
Этионамид	125	Диспергируемые таблетки
Линезолид	150	Диспергируемые таблетки
Циклосерин	125	Капсула

Детские лекарственные формы **рифапентина** в настоящее время существуют только в виде комбинированных таблеток рифапентина 150 мг и изониазида 150 мг, созданных для применения в клиническом исследовании

Спасибо за внимание!

Вопросы?