

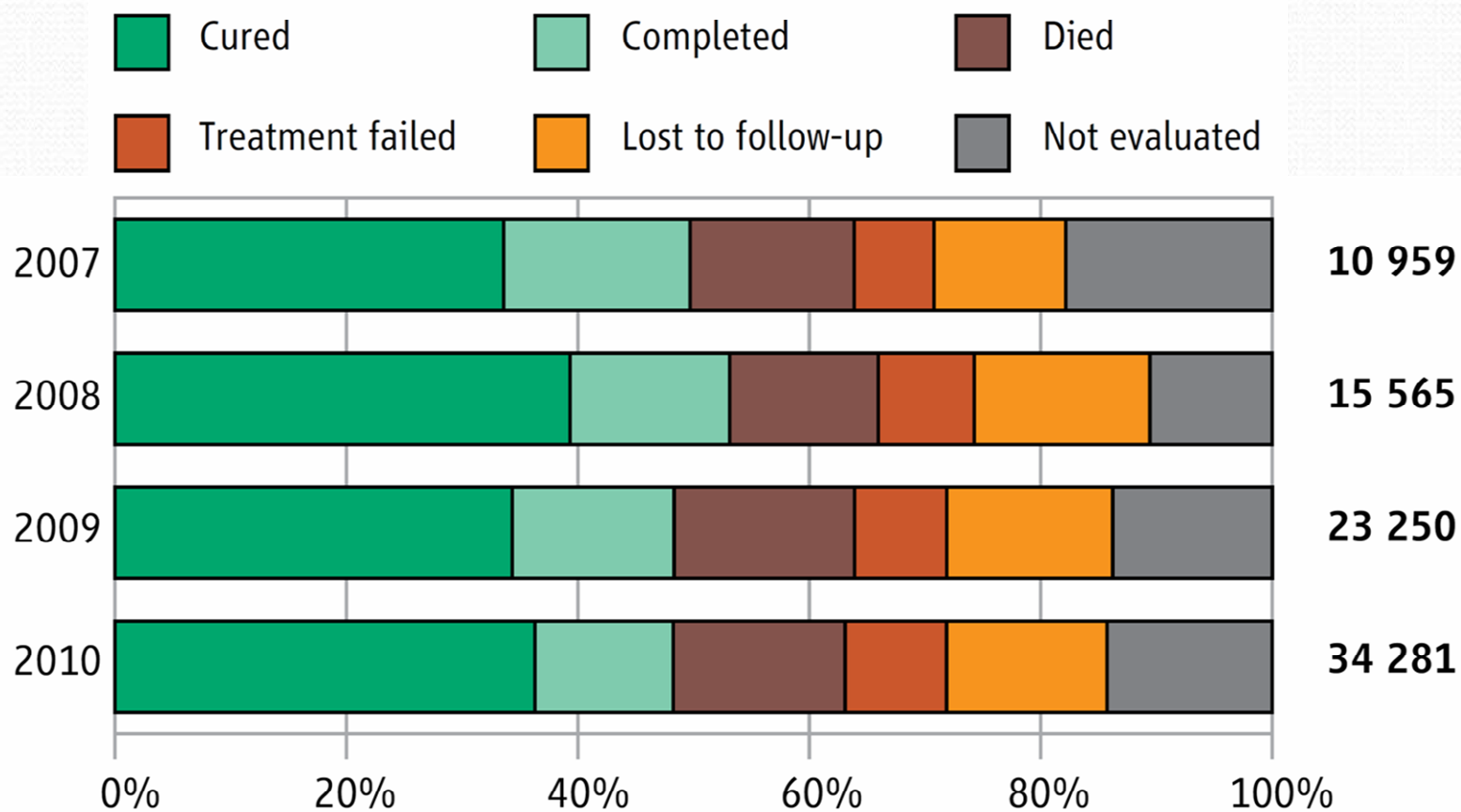


Історія ПТП

- 1944 р. - S (синтезований у 1943р.) (Лікування одним S викликало стійкість МТБ і стан хворих після початкової поправки погіршувався)
- 1946 р. - Th, PAS (синтезований у 1943р.)
- 1952 - E, H (синтезований у 1943р.) (Розвиток поліхіміотерапії ТБ: S + H + PAS можнавилікувати майже 100% хворих на ТБ з Дест +, якщо лікувати 2 роки)
- 1955 – Cs
- 1957 - Km / 1972 – Am
- 1962 - Pt, Et
- 1963 – R  1993 – перше повідомлення про МРТБ
- 1967 – Cm
- 1970 - Z (синтезований у 1952р.) (Режим лікування містить найпотужніші ПТП H і R в комбінації з Z і E і тривалість лікування 6 місяців)
- 1982 - Cip, 1983 - Of / 1985 - Lfx та ін Q  2006 – перше повідомлення про РРТБ

Результати лікування МРТБ в світі (когорта 2007-2010 загалом)



Ефективне лікування – 48 %

Перспективи лікування хворих на МРТБ та РРТБ: застосування нових ліків

Потенційний новий препарат	Фармакологічна група	Механізм дії	МІК (мг/л)	Стан розробки
Бедаквілін ТМС ₂₀₇	Діарилхінолон	Інгібування протонної помпи АТФ-синтази МБТ	0,03-0,12	ІІІ фаза
РА-824 Претоманід	Нітроімідазооксазін	Порушує синтез міколевих кислот	0,06-0,53	ІІІ фаза
Деламанід ОРС ₅₇₆₈₃	Нітроімідазооксазін	Бактерицидна Порушує синтез міколевих кислот	0,006-0,024	ІІІ фаза
SQ ₁₀₉	Етіленедіаміна дериват	Порушує синтез бактеріальної стінки	0,7-1,6	ІІ фаза
PNU-100480	Оксазолідону дериват	Порушує синтез білку	0,03-0,5	ІІ фаза
AZD5847	Оксазолідону дериват	Порушує синтез білку	≤ 1,0	ІІ фаза
FAS 20013	Сульфоніл карбоксамід	Порушує синтез ліпідів бак.стінки	0,8	І фаза

“Бангладешський” або “9-ти місячний” режим

Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damen Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damen Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

Rationale: Based on expert opinion, the global guidelines for management of multidrug-resistant tuberculosis impose lengthy and often poorly tolerated treatments.

Objective: This observational study evaluates the effectiveness of standardized regimens for patients with proven multidrug-resistant tuberculosis previously untreated with second-line drugs in low-income countries.

Methods: Consenting patients were sequentially assigned to one of six standardized treatment regimens. Subsequent cohorts were treated with regimens adapted according to results in prior cohorts. The study was designed to minimize failure and default while reducing total treatment duration without increasing relapse frequency.

Measurements and Main Results: We report the treatment outcome of all patients with laboratory-confirmed, multidrug-resistant tuberculosis enrolled from May 1997 to December 2007. The most effective treatment regimen required a minimum of 9 months of treatment with gatifloxacin, clofazimine, ethambutol, and pyrazinamide throughout the treatment period supplemented by prothionamide, kanamycin, and high-dose isoniazid during an intensive phase of a minimum of 4 months, giving a relapse-free cure of 87.9% (95% confidence interval, 82.7–91.6) among 206 patients. Major adverse drug reactions were infrequent and manageable. Compared with the 221 patients treated with regimens based on ofloxacin and commonly prothionamide throughout, the hazard ratio of any adverse outcome was 0.39 (95% confidence interval, 0.26–0.59).

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

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

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

AT A GLANCE COMMENTARY

Scientific Knowledge on the Subject

In the absence of evidence from controlled clinical trials for multidrug-resistant tuberculosis (resistant to isoniazid and rifampin), the current global guidelines for its management are based on expert opinion, recommending lengthy, poorly tolerated, and expensive treatment options. As a result, implementation has been difficult, and results have remained modest.

What This Study Adds to the Field

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

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

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

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

Our prospective observational study conducted over a 12-year period in this large tuberculosis control program was supported by a Supra-National Tuberculosis Reference Laboratory. We reported earlier on our experience with the first regimen for multidrug-resistant tuberculosis that followed closely the 1996

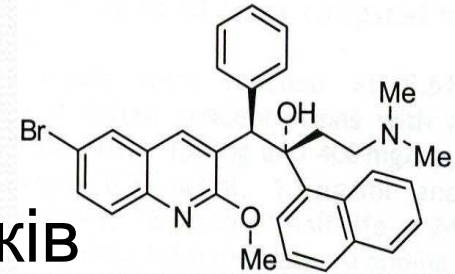
- Спостережний когортний аналіз
- Бангладеш
- 206 хворих з новими випадками МРТБ без резистентності до ПТП II ряду на Gfx-заснованому режимі
- 9 місяців
- 88% коефіцієнт ефективного лікування без рецидивів

4ZEKmGfxPtCfzH5ZEGfxCfz

(Received in original form January 18, 2010; accepted in final form April 28, 2010)
Correspondence and requests for reprints should be addressed to Armand Van Deun, M.D., Ph.D., Institute of Tropical Medicine, Nationalstraat 155, B-2000 Antwerp, Belgium. E-mail: avandeu@iutn.org

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.ajtmph.org.
Am J Respir Crit Care Med Vol 182, pp 684–692, 2010
Originally Published in Press as DOI: 10.1164/ajrccm.201001.00770C on May 4, 2010
Internet address: www.ajrccm.org

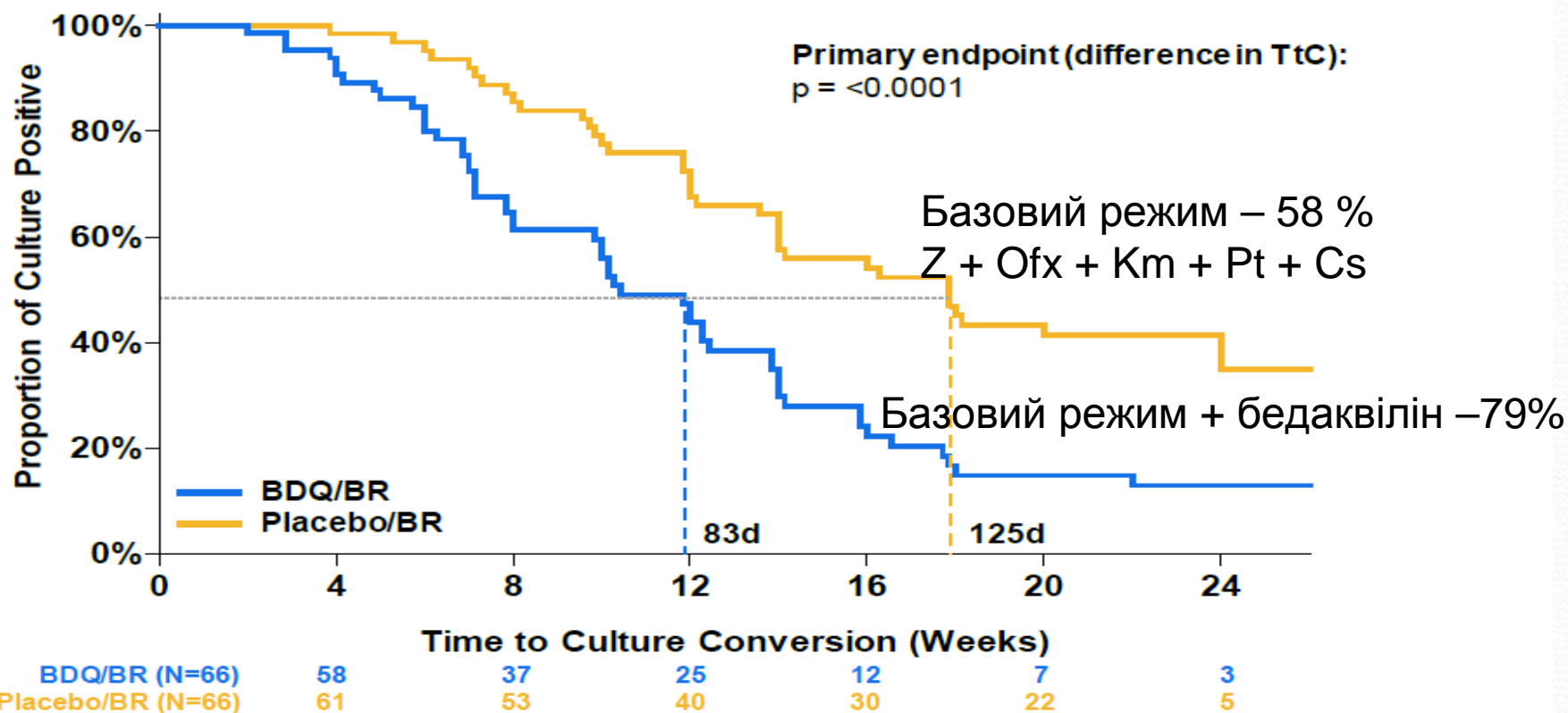
Бедаквілін (BDQ)



- Перший препарат за останні 40 років
- Хімічний клас: діарилхінолон
- Механізм дії на МБТ: бактерицидна дія, порушує синтез білка шляхом інгібіції протонної помпи АТФ-синтази МБТ
- МІК у відношенні МБТ – 0,03-0,12 мкг/мл
- Затверджений FDA (прискорена процедура) в грудні 2012 року "у складі комбінованої терапії для лікування дорослих з туберкульозом з множинною лікарською стійкістю, коли інші варіанти не доступні"

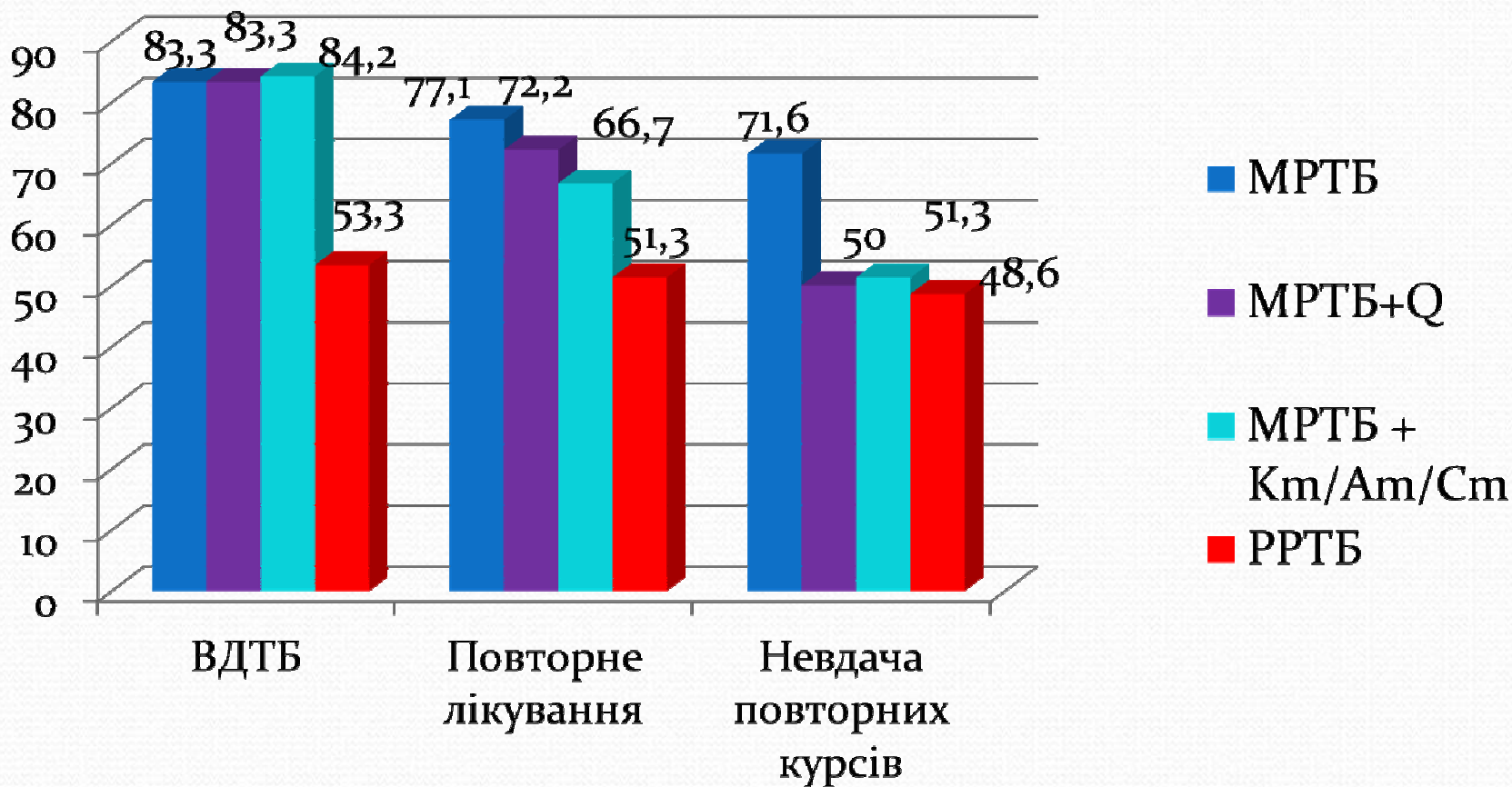
Результати застосування бедаквіліну в базовому режимі ХТ у хворих на МРТБ за результатами конверсії культури за 24 тижні

C208 Stage 2: Time to Culture Conversion (Wk 24 – mITT)



Median time to culture conversion was 12 weeks in the BDQ group and 18 weeks in the placebo group
p-value from Cox proportional model adjusting for strata

Конверсія мокротиння за культурою на кінець ІФ у хворих з МРТБ залежно від випадку (без ПТП 5 групи), % (досвід НІФП, 484 хворих)



Результати лікування із застосуванням бедаквіліну наприкінці дослідження (через 2 роки)

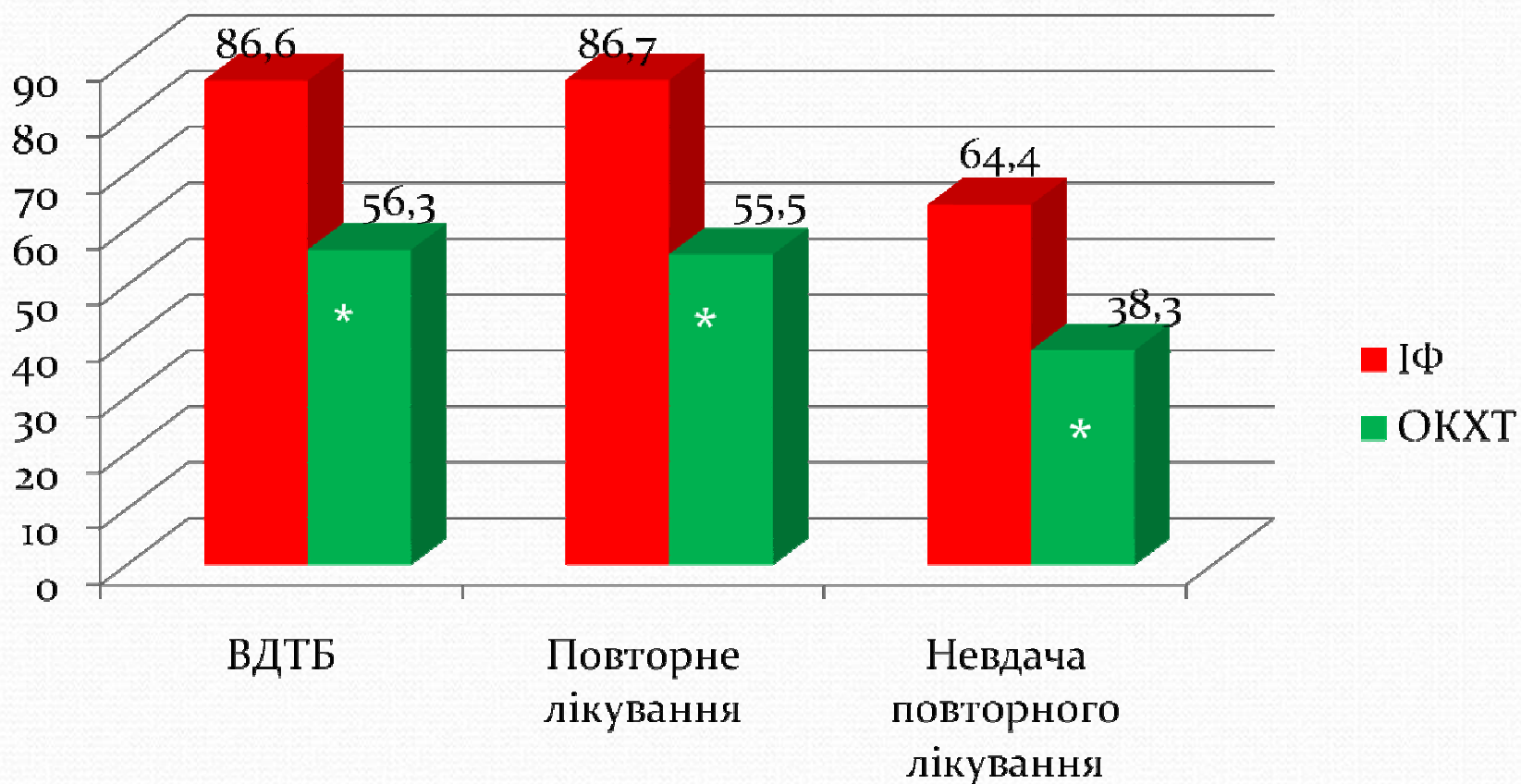
Втрачено 21 % ефективного лікування в досліджуємії групі і 27 % в групі порівняння

Тижні	Конверсія культури (%)	
	Бедаквілін	Плацебо
24	52/66 (79%)	38/66 (58%)
72	47/66 (71%)	37/66 (56%)
120	41/66 (62%)	29/66 (44%)
Пропорція вилікуваних	38/66 (57,6%)	21/66 (31,8%)

В групі бедаквіліну 10 осіб померли за період спостереження (15 %, 8 осіб, з числа тих, в яких була конверсія культури, 5 випадків смерті - після завершення прийому)

В групі плацебо - 2 (2 %) – від ТБ

Питома вага хворих з новими випадками МРТБ з ефективним лікуванням на кінець ІФ і ОКХТ залежно від випадку, з якого діагностовано МРТБ, % (досвід НІФП: 497 хворих)



Втрачається 30 % ефективного лікування, за рахунок перерви і пропуску доз, лише 12 % хворих, у яких відновилось бактеріовиділення з були прихильні до ХТ

5 умов застосування бедаквіліну

1. Правильний відбір пацієнтів
2. Потрібна інформована згода хворого
3. Лікування, засноване на рекомендаціях ВООЗ
4. Ретельний моніторинг супутніх станів і функції життєво важливих органів
5. Активний фармаконагляд і управління побічними реакціями

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

Interim policy guidance

WHO – June 2013



Рекомендації ВООЗ щодо застосування бедаквіліну

- Мультирезистентність
- Коли можна додати чотири ефективних препарати другого ряду додатково до піразинаміду
- Коли є доведена резистентність до фторхінолонів і мультирезистентність
- Застосовувати з обережністю у ВІЛ-інфікованих, хворих на цукровий діабет, алкогольну і наркотичну залежність через обмежену інформацію щодо його безпеки у цих осіб

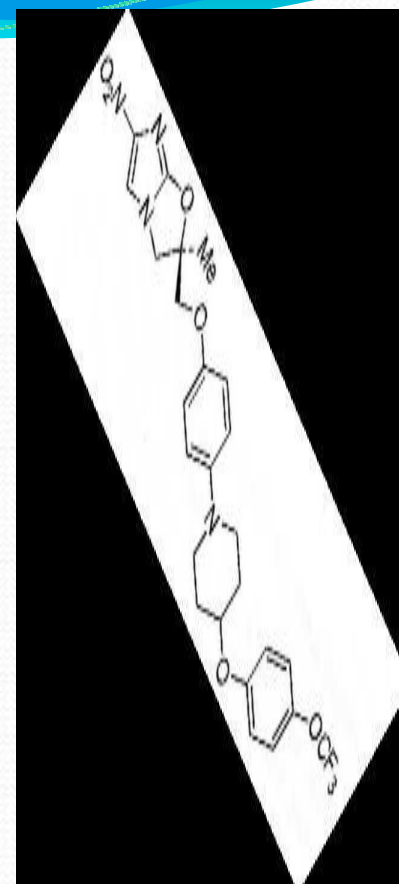
Рекомендації щодо

застосування бедаквіліну

- Максимальна тривалість застосування 6 міс в дозі (400 мг щоденно перших 2 тижні, далі – 200 мг 3 рази на тиждень 22 тижні)
- Не може бути добавлений один до неефективного режиму ХТ
- Проведення ЕКГ до початку лікування, регулярний моніторинг ЕКГ
- Клінічний моніторинг серцевих захворювань та функції печінки
- Якщо не має можливості провести чутливість до бедаквіліну, резистентність до нього монітується шляхом визначення МІС на культурі хворого

Деламанід

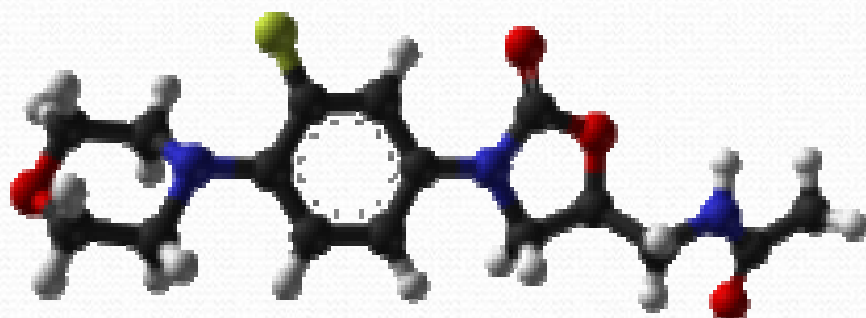
Затверджено в квітні 2014 року Європейським агентством лікарських засобів (EMA) «як компонент відповідного режиму для лікування дорослих хворих на МРТБ, коли ефективну схему лікування в іншому випадку неможливо забезпечити, виходячи з міркувань резистентності МБТ або переносимості.»



Деламанід (DLM)

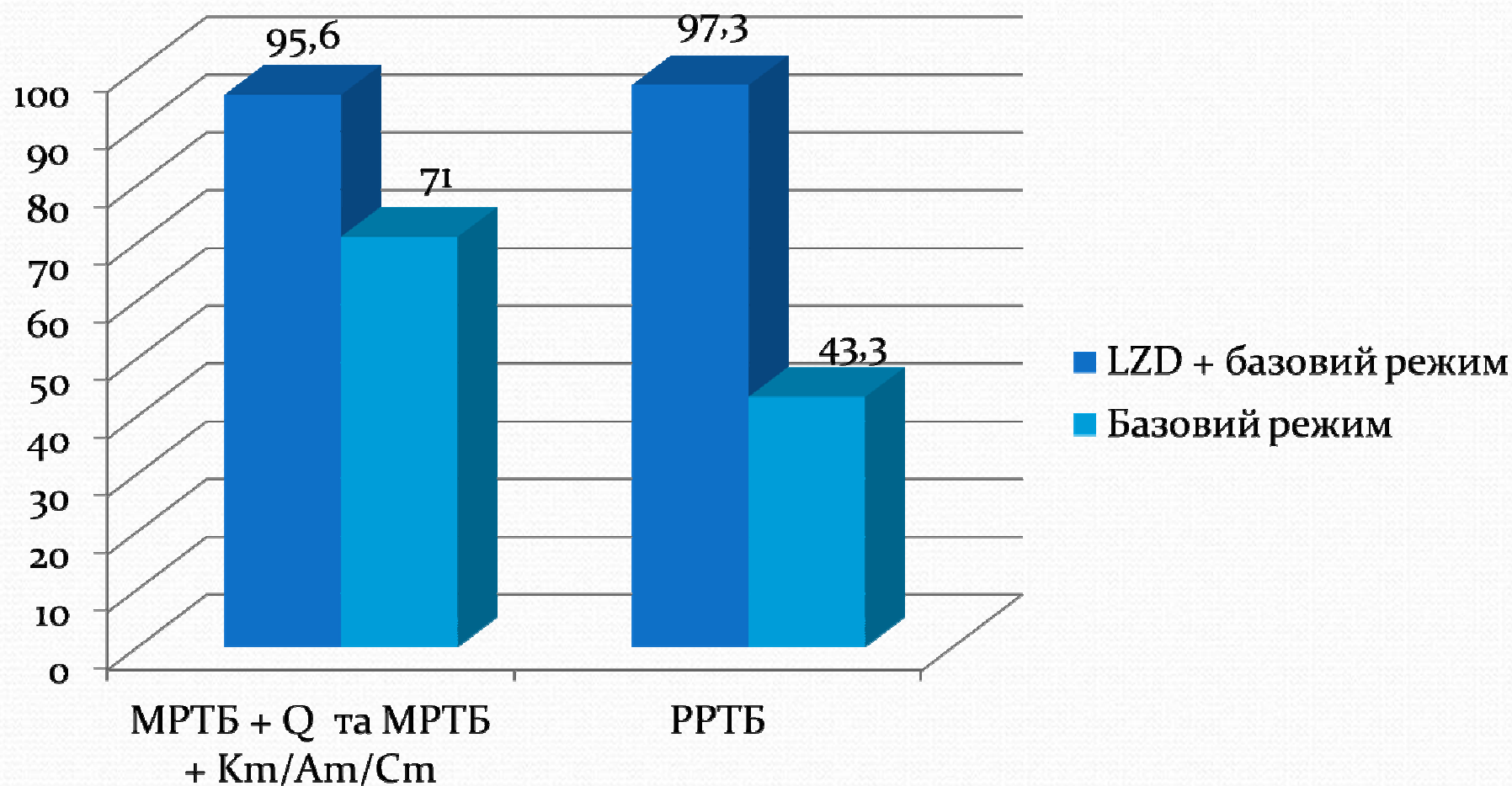
- Похідне нітро-дигідро-імідазо-оксазолу
- Механізм дії:
 - ❖ Подавляє синтез клітинної стінки МБТ
 - ❖ Високоактивний відносно внутрішньоклітинних МТВ в макрофагах, МІК – 0,006-0,024 мкг/мл
 - ❖ Відсутня перехресна стійкість з яким-небудь ПТП
- Фармакологія
 - ❖ Період напіввиведення 38 годин
 - ❖ Метаболізується ферментами цитохрому (СУРА₄)
- Може подовжити інтервал QT (до 14,4 міс, максимум на 8-му тижні)

Лінезолід - синтетичний антибіотик із групи оксазолідонів

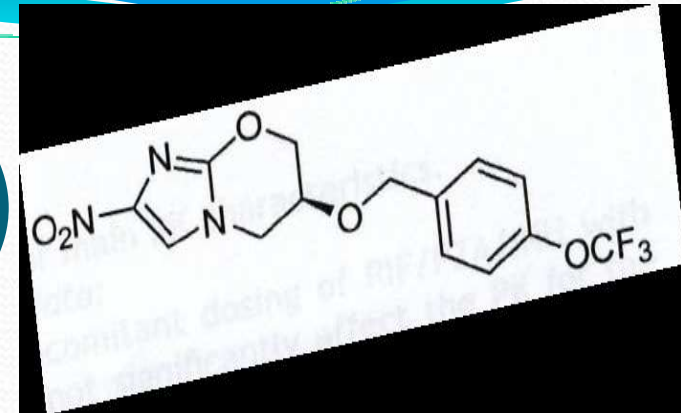


- Застосовується з 2006 р.
- Інгібітор моноамінооксидази.
- Має бактерицидну дію на МБТ, вважають, що має також стерилізуючу дію на метаболічно неактивні МБТ, що спорадично розмножуються

Конверсія мокротиння за культурою після ІФ при застосуванні LZD, % (досвід НІФП 166 хворих на МРТБ і РРТБ)



Претоманід (РА 824)



- Порушує синтез міколевих кислот і синтез білку
- Активний у відношенні всіх субпопуляцій МБТ, включаючи:
 - персистуючі, що не розмножуються, які лишаються після 2-х міс лікування комбінацією: HRZ

Режими ХТ для лікування хворих на МРТБ/ТБ

Назва дослідження	Тривалість	Режим	Мета дослідження		
			Скоти трив.	Покти переносимість	Збільти виліковування
C213 DLM (Otsuka)	24	DLM + Базовий режим			X
NeXT (MRC-SA)	6-9	BDQ+ Lzd+Lfx+ Z + Et/H	X		X
End-TB (UNITAID)	9	BDQ+Lzd/Cfz+Mfx+Z DLM+Lzd/Cfz+Mfx+Z	X	X	
STAND (GATB)	6-9	PRT + Mfx+Z	X	X	
NIX-TB (GATB)	6-9	BDQ+PRT+LZD	X	X	
TB-PRACTECAL (MSF)	6	BDQ+PRT+Lzd+Mfx/Cfz BDQ+PRT+Lzd	X	X	
STREAM (USAID)	9	CFz+E+Mfx+Z+4(H+Km+Pt)	X		
STREAM (USAID)	6	BDQ+Lfx+Cfz+Z+2(H+Km)	X	X	
	9	BDQ+Cfz+E+Lfx+Z+4(H+Pt)	X	X	
Novartis	24	Cfz+ Базовий режим			X

Висновки

- Існуючі в Україні препарати і режими ХТ дозволяють досягти високої ефективності лікування у хворих з новими випадками МРТБ, які діагностовані з ВДТБ і випадків повторного лікування.
- Результати ефективного лікування втрачаються на кінець ОКХТ за переважно за рахунок перерваного лікування або пропусків доз
- Результати лікування достовірно нижче у хворих з новими випадками МРТ, діагностованих з невдачі повторних курсів ХТ, повторними випадками МРТБ, за рахунок вичерпаності резервів ХТ (потрібні нові препарати)

Висновки

- Нові препарати повинні застосовуватись тільки у відповідності до рекомендацій ВООЗ.
- Суттєво вплинути на ефективність лікування хворих на МРТБ допоможуть скорочені режими ХТ, тому що ефективність втрачається на підтримуючій фазі хіміотерапії за рахунок пропусків доз та перерваного лікування.

Дякую за увагу!

