

# Лікування хворих на МРТБ, що раніше ліковані ПТП I-II ряду: найкращі вітчизняні практики

*Литвиненко Наталія Анатоліївна –  
к.м.н., старший науковий  
співробітник відділу  
хіміорезистентного туберкульозу  
НІФП НАМН*

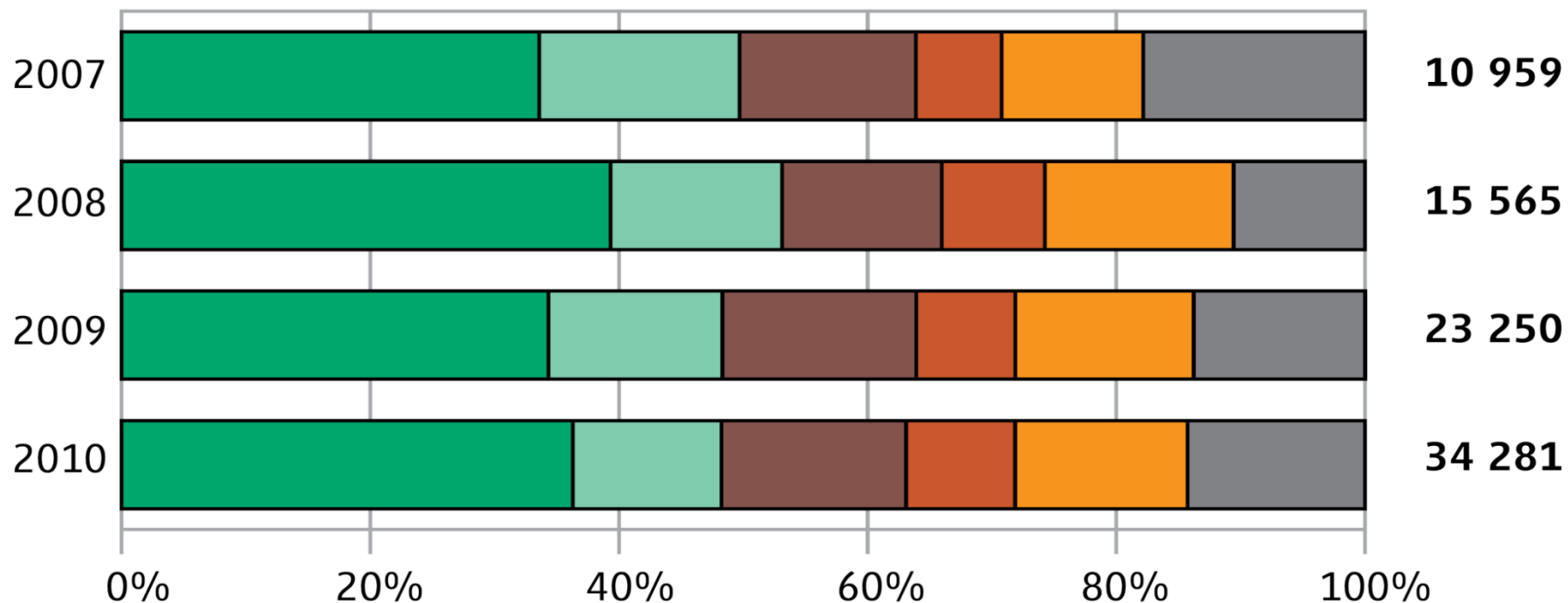
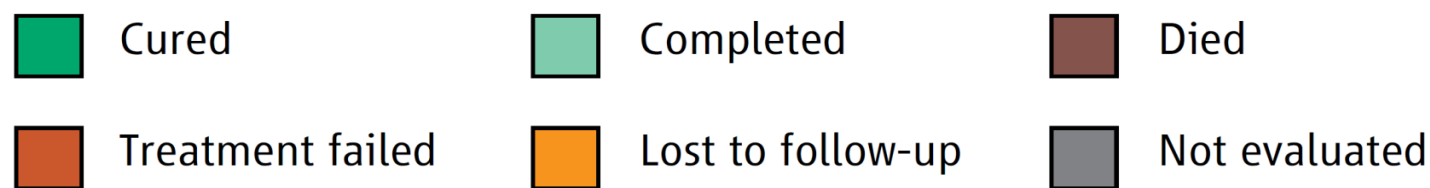


# **Мета – встановити причини низької ефективності лікування хворих на МРТБ, що ліковані у минулому ПТП I-II ряду та запропонувати шляхи поліпшення**

## **Задачі:**

- Встановити результати лікування хворих на МРТБ залежно від різних випадків, порівняти з середньо українськими та світовими показниками**
- Визначити фактори, що знижують ефективність лікування та на їх основі вміти оцінювати прогноз щодовилікування**
- Розробити алгоритм ведення хворих на МРТБ, що ліковані у минулому ПТП I-II ряду**

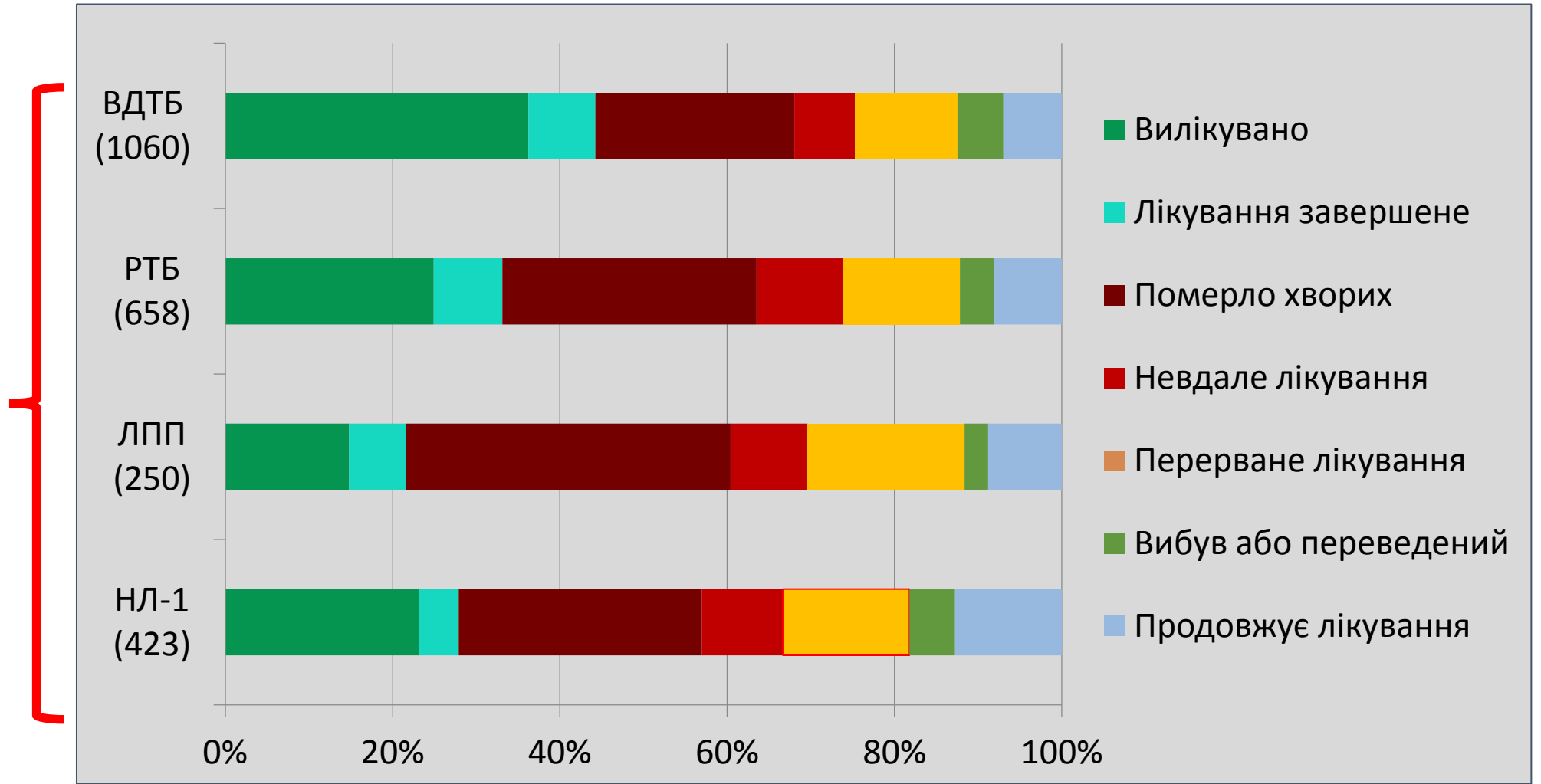
## Результати лікування МР ТБ у світі (когорти 2007-2010 років, включно)



**«Успішне лікування»**  
загалом у світі у  
хворих на МРТБ  
– **48,0%**;  
«Успішне лікування»  
окремо у хворих  
на РРТБ – **22,0 %**.

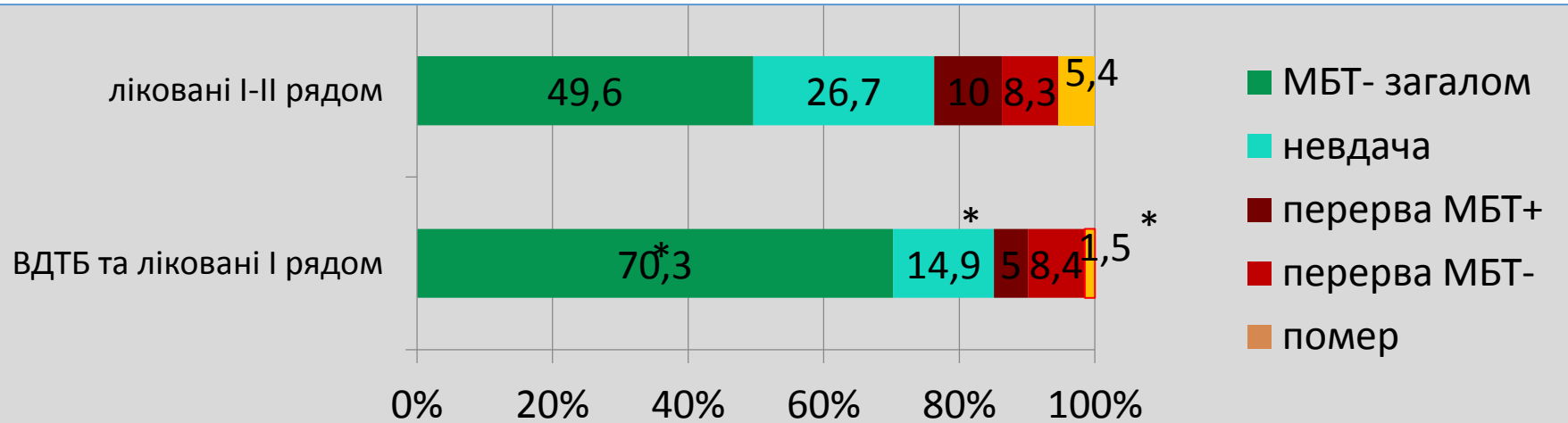
# Результати лікування МР ТБ в Україні (когорти ВДТБ, РТБ, ЛПП, НЛ-1 (2011 рік))

**«Успішне лікування» загалом – 34% - найнижчий показник серед 10 країн, що мають найбільший тягар по МРТБ**

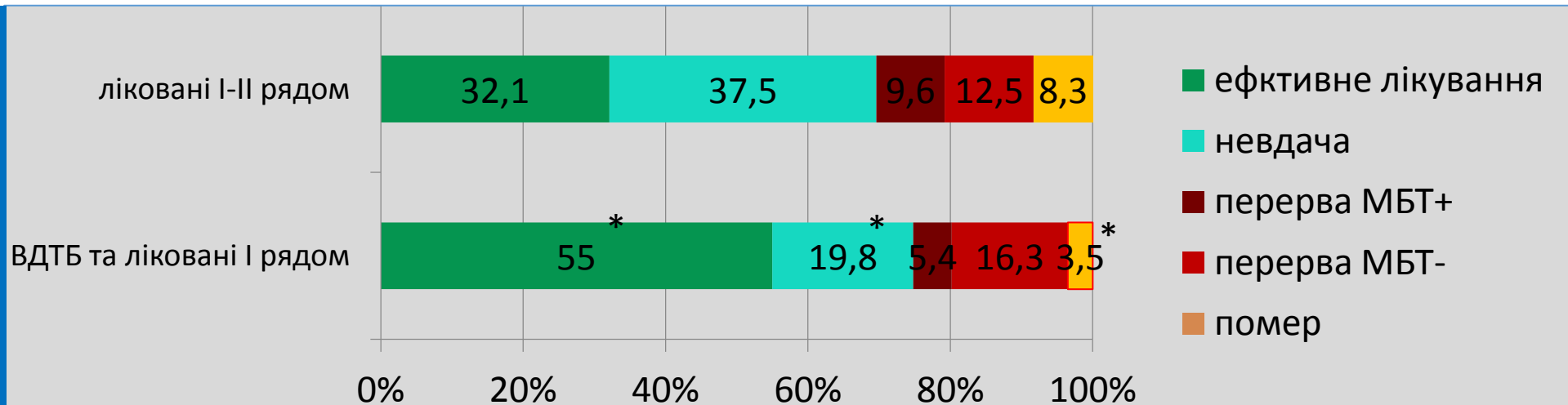


# Результати лікування МР ТБ (включаючи РР ТБ) в НІФП НМАН, 2006-2012 роки

**На момент завершення ІФХТ – бактеріовиділення припиняється у значно меншій кількості хворих, лікованих І-ІІ рядом – на 20,2 %**



**На момент завершення ОКХТ – вищий, ніж по Україні та у світі, але недостатній. Ефективність втрачається на амбулаторній ПФХТ (різке збільшення невдач, смертей, перерв з МБТ-)**



# Основне питання, що виникає:

- Якщо ефективність лікування хворих на МР ТБ, лікованих у минулому ПТП I-II ряду низька («ефективне лікування» – у 32,1 %), чи варто їм призначати далі лікування з ПТП II ряду?

# Несприятливі фактори, що знижують ефективність лікування на момент завершення ОКХТ у хворих на МРТБ, що ліковані у минулому ПТП I-II ряду

Фактор	Успішне лікування, n=77	Неуспішне лікування, N=163	Відношення шансів	Діапазон (95%CI)
Попереднє лікування від ТБ більше 2-х років	22	60	1,46	0,81-2,62
Підтверджений МРТБ контакт	5	11	<b>3,05</b>	<b>1,00-9,30</b>
Застосування підчас попередніх курсів Km >6 міс	17	23	0,58	0,29-1,16
Застосування підчас попередніх курсів Cm >6 міс	1	3	<b>1,43</b>	0,15-13,93
Застосування підчас попередніх курсів Q >6 міс	15	36	<b>1,06</b>	0,54-2,09
Застосування підчас попередніх курсів ПТП 5групи >6 міс*	13	14	0,43	0,28-1,05
Наявність великих каверн на початку ОКХТ	30	94	<b>2,13</b>	<b>1,23-3,71</b>
Наявність множинних каверн на початку ОКХТ	42	120	<b>2,33</b>	<b>1,32-4,10</b>
Двобічні інфільтративно-вогнищеві зміни на початку ОКХТ	48	109	1,22	0,69-2,15
Погана прихильність до лікування підчас попередніх курсів	20	77	<b>2,55</b>	<b>1.41-4,63</b>

\* - ПТП 5 групи (без лінезоліду): клофазам, кларитроміцин, амоксицилін-клавуланат, високі дози ізоніазиду

# Алгоритм ведення хворих на МРТБ, що ліковані у минулому ПТП I-II ряду

Попередній випадок МРТБ(РРТБ) у реєстрі закривається з результатом «невдача лікування» на ЦЛКК ЦРТБ

Лікуючий лікар оцінює **прогноз у хворого щодо вилікування** за критеріями:

- прихильність до лікування;
- курабельність ТБ, тканини (наявність великих та/або множинних каверн) – бажано за КТ, можливість приєднати хірургічне або ступінь руйнації легеневої лікування
- вичерпаність резервів хіміотерапії (у першу чергу попереднє застосування Ст та фторхінолонів 4 покоління, ПТП 5 групи)

Прогноз **позитивний**

Підтвердити на ЦЛКК ХРТБ позитивний прогноз, зареєструвати у реєстрі **новий випадок ХРТБ**, за новою датою ЦЛКК ХРТБ та новою когортою

Діагноз: **МРТБ(РРТБ) (дата нова) ...**  
кат 4 (НЛ МРТБ), когорта (дата нова)

**Новий курс лікування 20 міс**  
за новою схемою + хірургія (за необхідності)

Прогноз **негативний**

Підтвердити на ЦЛКК ХРТБ негативний прогноз, у реєстрі не реєструється

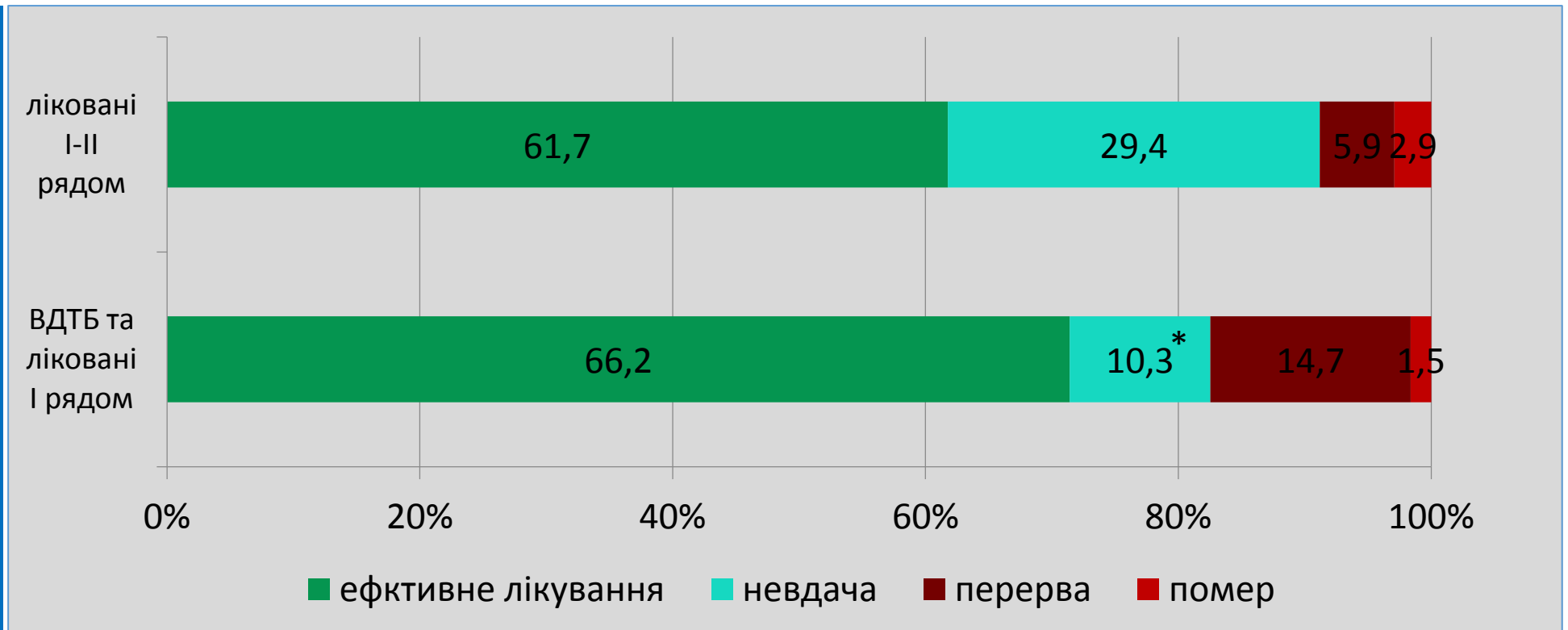
Діагноз: **МРТБ(РРТБ) (дата попередня) ...**  
кат 4 (НЛ МРТБ), паліативне лікування (дата), когорта (дата попередня)

**Паліативне (симптоматичне) лікування**, у стаціонарі (на відповідних ліжках) у разі :  
- МБТ+М+ (з метою ізоляції);  
- декомпенсація (ЛСН III) або інших органів ( з метою полегшення симптомів)



# Результати лікування МР ТБ (включаючи РР ТБ) для хворих із позитивним прогнозом щодо вилікування в НІФП НМАН, 2006-2012

На момент завершення ОКХТ – у хворих, лікованих раніше I-II рядом, «ефективне лікування» у 2 рази (на 30%) вище, ніж серед загальної кількості хворих, та не відрізняється від показника ВДТБ та лікованих I рядом. Встановлена особливість: серед раніше лікованих I-II рядом переважають «невдачі», а ВДТБ та лікованих I рядом – «переване лікування»



**Висновок:** лікувати хворих на МР ТБ, лікованих у минулому ПТП I-II ряду, **НЕОБХІДНО**, але після чіткої оцінки прогнозу щодо вилікування

# Що повинен включати новий курс лікування?

- Не менше 5 ПТП I-II ряду у режимі ХТ, та не менше 4 із них – ефективні;
- Обов'язкове приєднання до схеми ПТП 5 групи, котрі не застосовувались протягом попередніх курсів ХТ (у першу чергу лінезолід - протягом ІФХТ, високі дози ізоніазиду – протягом усього ОКХТ);
- Прискіпливий клініко-лабораторний та інструментальний моніторинг проявів побічних реакцій, їх попередження та раннє своєчасне лікування
- Адекватне визначення показань до хірургічного лікування, правильний вибір об'єму оперативного втручання та часу для його проведення.

# Резерви хіміорерапії у хворих на МР ТБ (включаючи РР ТБ), лікованих у минулому ПТП I-II ряду, при застосуванні: (результати на момент завершення ІФХТ, 2012-2014 роки)

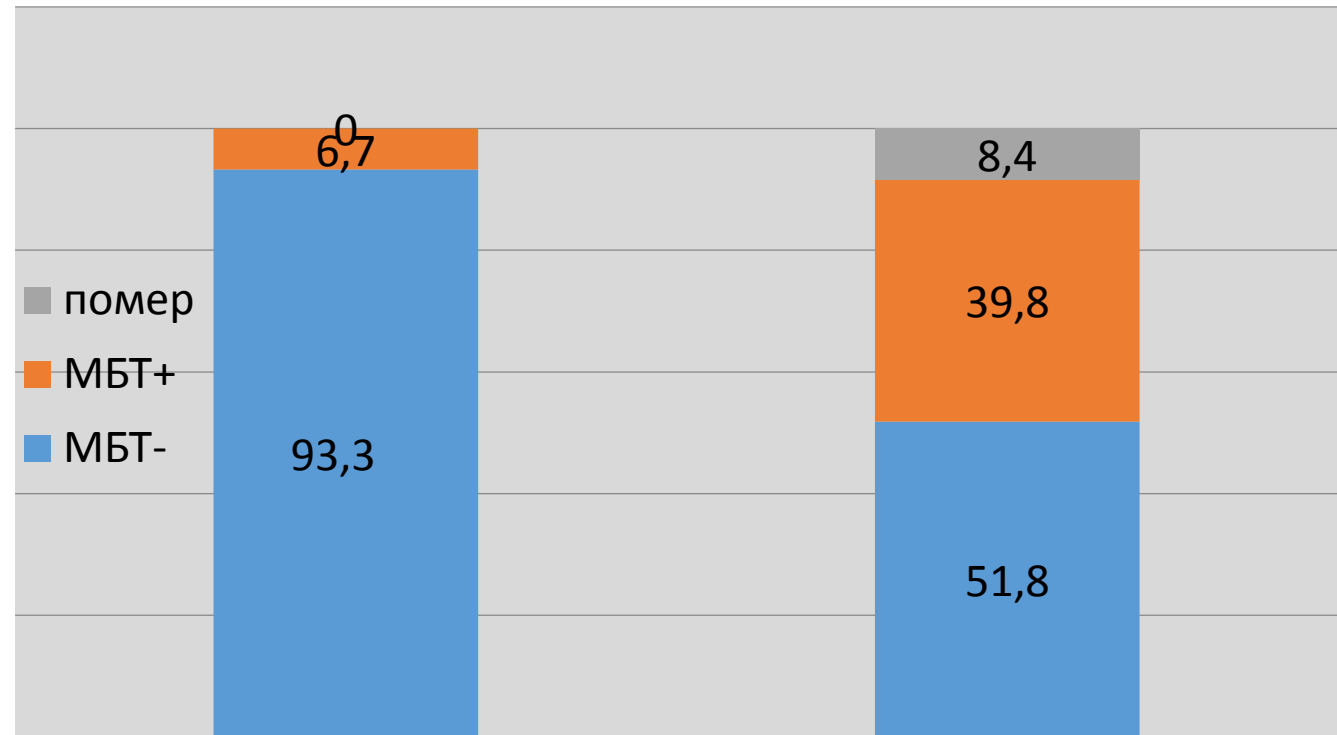
## ВИСОКИХ ДОЗ ІЗОНІАЗИДУ (РЕЖИМ БЕЗ ЛІНЕЗОЛІДУ)



5 ПТП I-II ряду +  
Н 0,6 г per os  
щоденно  
8 міс (протягом ОКХТ)

5 ПТП I-II ряду

## ЛІНЕЗОЛІДУ



5 ПТП I-II ряду +  
Н 0,6 г per os  
щоденно  
8 міс (протягом ОКХТ)

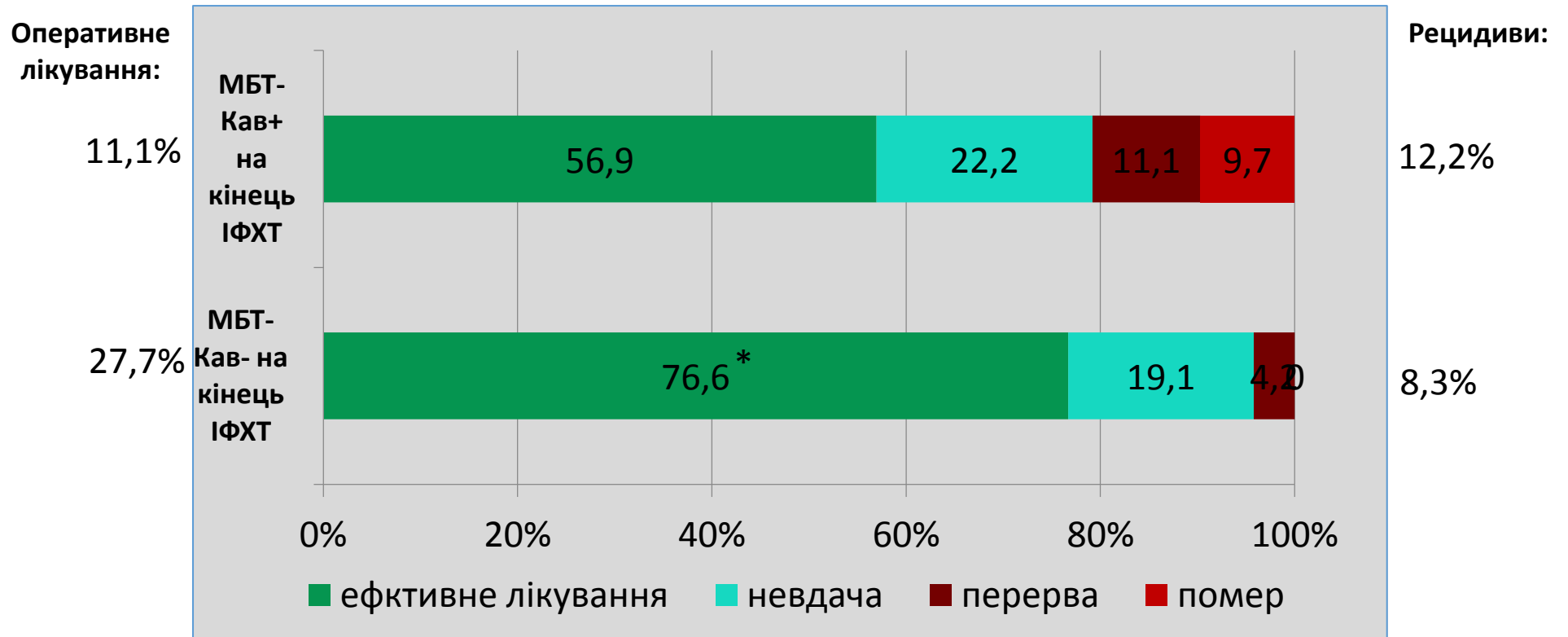
5 ПТП I-II ряду

# Резерви хіміотерапії у хворих на МР ТБ (включаючи РР ТБ), лікованих у минулому ПТП I-II ряду: **ступінчаста терапія лінезолідом (2012-2014 роки)**

Показник ефективності лікування		Групи хворих				
		5 ефективних ПТП I-II ряду, та додатково до них - від початку ІФХТ до МБТ(-)М(-) – Lzd 600 мг 2 рази на добу в/в, потім до завершення ІФХТ – 600 мг 1 раз на добу per os (загалом 240 доз ІФХТ), n=35			5 ефективних ПТП I-II ряду, та додатково до них – протягом ІФХТ Lzd 600 мг 1 раз на добу per os (загалом 240 доз ІФХТ), n=35	
		Абс.	%		Абс.	%
МБТ(-) підчас ІФХТ		34	97,1		33	94,3
середній термін МБТ(-), діб		<b>46 ± 6,0*</b>			<b>109 ± 9,2</b>	
Режими хіміотерапії	Вартість режиму на одного хворого на 1 день (грн.)	Вартість 1 дня лікування в стаціонарі на одного хворого (грн.)	Вартість стаціонарного лікування ефективно лікованих хворих (грн.)	Вартість стаціонарного лікування хворих, у яких МБТ+ протягом ІФХТ (грн.)	Загальна вартість лікування 35 хворих у стаціонарі (грн.)	Загальна вартість лікування 1 хворого на ІФХТ (грн.)
ZCmMfxCsPtPASLzd (Lzd 1,2 в/в до припинення бактерiovиділення, потім 0,6 per os до завершення ІФХТ)	0,3 грн. * 4 табл. + 120,0 грн. * 1 фл. + 28,5 * 1 табл.+ 8,6 * 3 табл. + 1,33 грн.* 3 табл. + 3,23 грн.*12 г + 330 грн.* 2 фл. = 828,25 грн	828,25 грн.+ 276,6 грн. = 1154,75 грн	34 осіб * 46 діб * 1154,75 грн = 1 806 029 грн	1 особа * 120 діб (тривалість ін'єкційного введення) * 1154,75 грн. + 1 особа * 120 діб * 243,25 грн = 200 940 грн.	<b>2 006 969 грн</b>	<b>57 342 грн.</b>
ZCmMfxCsPtPASLzd (Lzd 0,6 per os протягом ІФХТ)	0,3 грн. * 4 табл. + 120,0 грн. * 1 фл. + 28,5 * 1 табл.+ 8,6 * 3 табл. + 1,33 грн.* 3 табл. + 3,23 грн.*12 г + 25 грн.* 1 табл. = 243,25 грн	243,25 грн. + 276,6 грн. = 519,75 грн	33 осіб * 109 діб * 519,75 = 1 869 540,8 грн.	2 особи * 240 діб * 243,25 грн = 249 480 грн.	<b>2 119 020,7 грн.</b> (різниця у вартості - 112 051,8 грн.)	<b>60 543,5 грн.</b> (різниця у вартості - 3 201,5 грн.)

# Результати лікування на кінець ОКХТ у хворих, що ліковані у минулому ПТП I-II ряду та мали на кінець ІФХТ припинення бактеріовиділення місце хірургічного лікування у хворих на МР ТБ, лікованих у минулому ПТП I-II ряду:

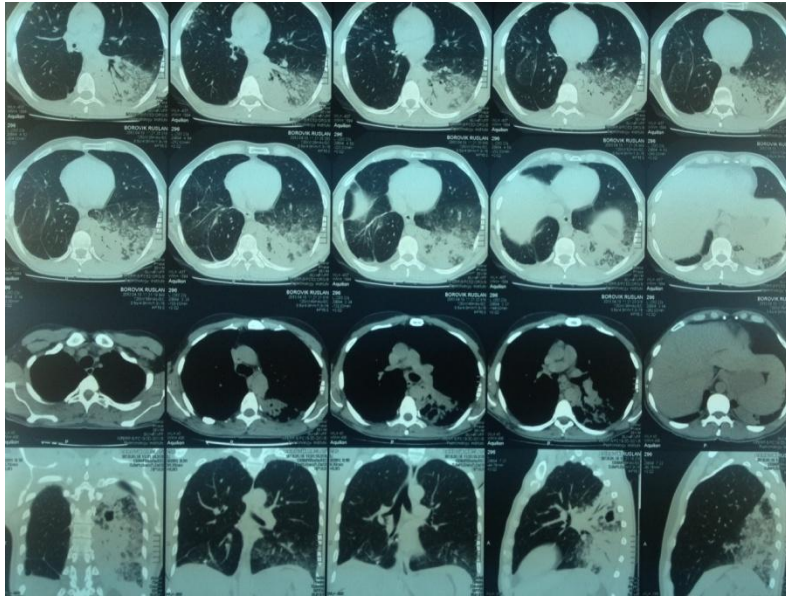
Загалом втрата ефективності лікування у кінці ОКХТ говорить про незадовільний стан амбулаторного етапу лікування: неповноцінна хіміотерапія (багато невдач (загострень після МБТ-) та смертей) та поганий соціальний супровід (багато перерв). У хворих, у котрих каверни загоїлись на кінець ІФХТ, встановлено: значно частіше «ефективне лікування» та меншу кількість рецидивів.



**Висновок:** *одним із основних показань для оперативного лікування при МРТБ – наявні деструктивні зміни в легенях, що не загоюються в процесі ХТ. Усіх хворих на МРТБ з Дестр+ через 4 міс ІФХТ потрібно консультувати у торакального хірурга для визначення медичних показань хірургії.*

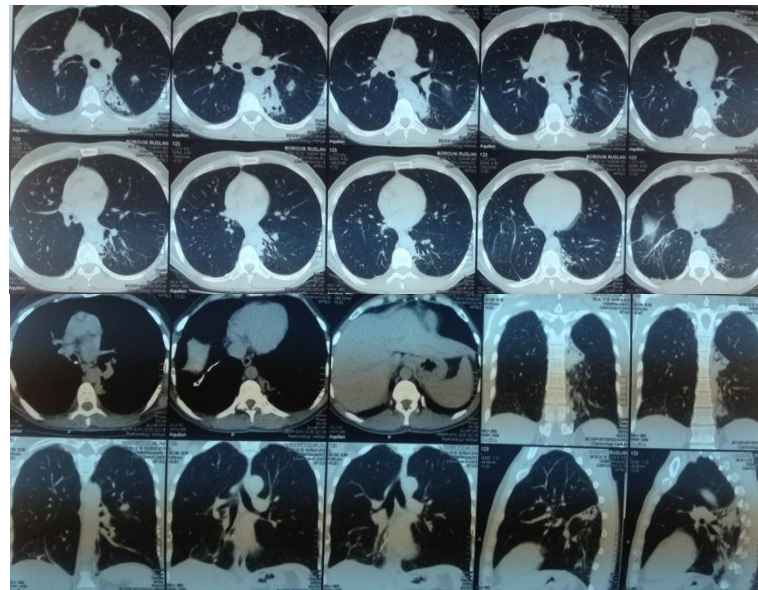
# Приклад встановлення правильного прогнозу щодо вилікування перед початком лікування

**На початку лікування:**



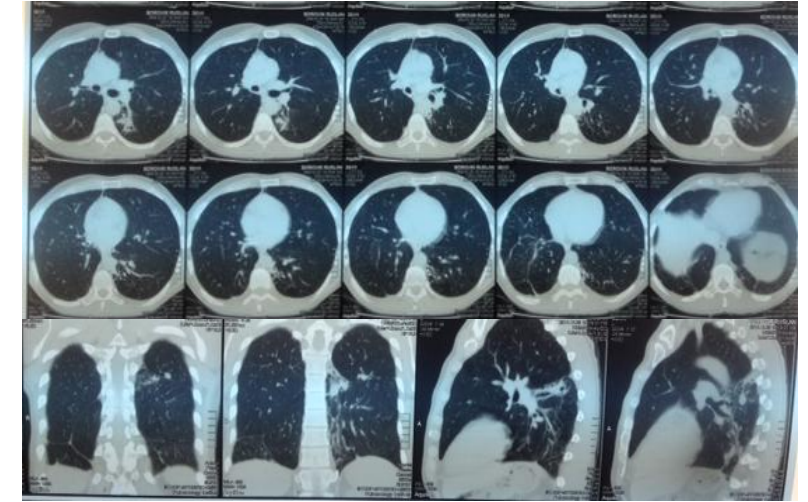
**Результат ІФХТ:**

МБТ(-) М(-) через 2 міс, Кав- через 4 міс



**Результат ОКХТ:**

вилікування



**Дані випадку:**

РТБ МРТБ (через 1,5) року;

ТМЧ: Резист I (HRS) II  
(KmCmOfx)

МР ТБ контакту немає

Попереднє лікування:

ZEKmMfxPtPasCsCfz

**Прогноз - позитивний:**

Прихильність – добра;

Курабельність – переважно однобічний  
ТБ, 1 вел Кав

Резерви хіміотерапії – не вичерпані (не  
застос Lzd, H↑)

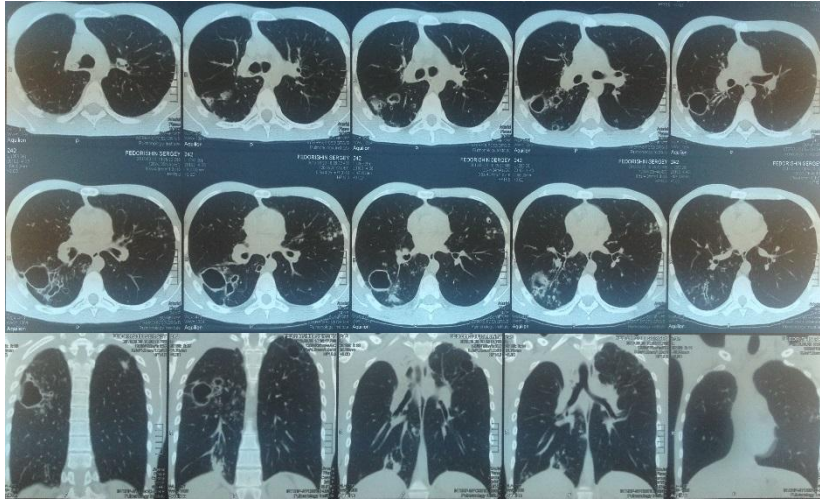
**Схема ХТ:**

8ZECmMfxCsPtPasLzd0,6Clar

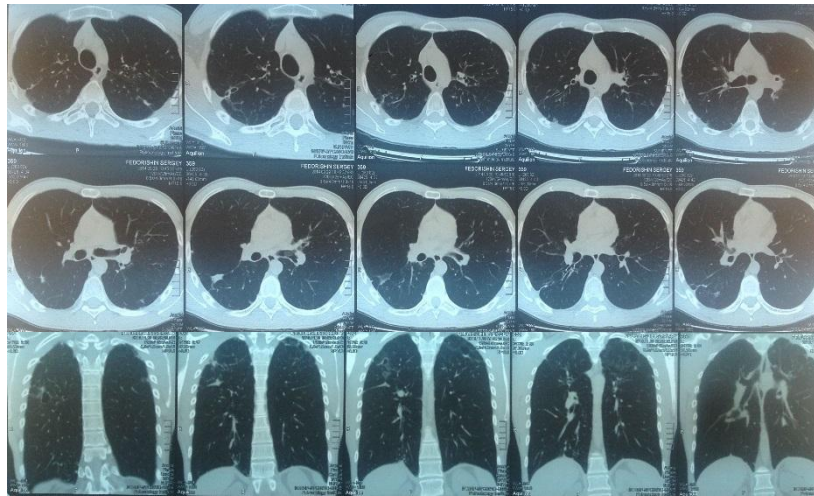
12ZEMfxCsPt

# Приклад встановлення правильного прогнозу щодо вилікування перед початком лікування

На початку лікування:

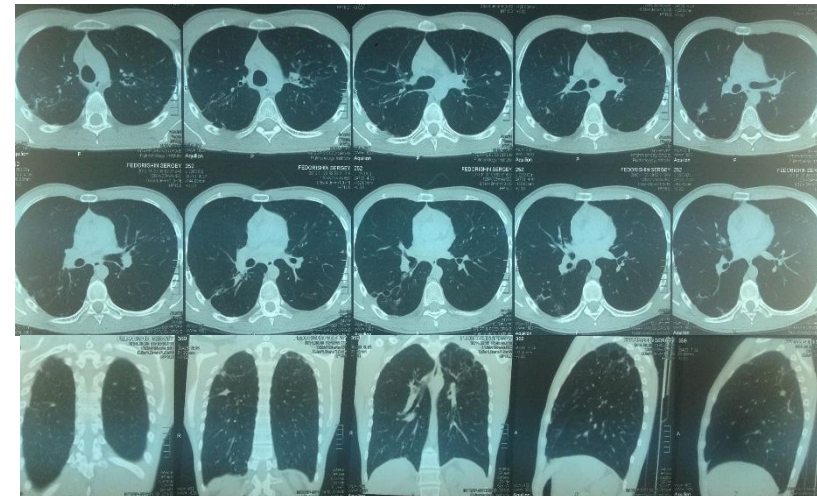


На момент завершення ІФХТ:



**Результат:** МБТ(-) М(-) через 1 міс,  
Кав- через 10 міс (бронхоблокації)

На момент завершення ОКХТ:



**Результат:** вилікування

## Дані випадку:

НЛ МРТБ (через 12 міс ОКХТ);  
ТМЧ: Резист I (HRSE) II (Ofx)  
МР ТБ контакту немає  
Попереднє лікування:  
ZKmLfxPtPasCs(Lzd 3 міс)

## Прогноз - позитивний:

Прихильність – *добра*;  
Курабельність – *переважно однієї сторони*  
*ТБ, 2 вел Кав – хірургія можлива*  
Резерви хіміотерапії – *не вичерпані (не застос Ст, Mfx, H↑, Lzd нетривало)*

## Схема ХТ:

8ZCmMfxCsPtPasLzd0,6

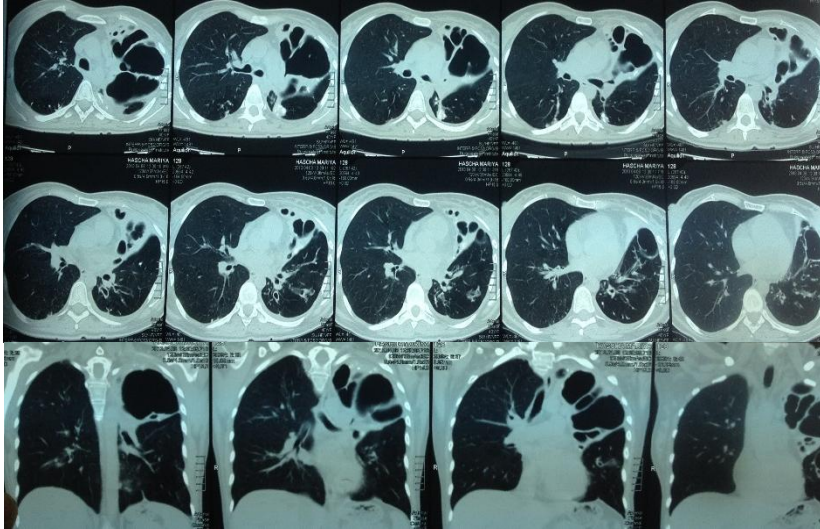
12ZMfxCsPtPas

Клапанна бронхоблокація В\д  
бронху справа (30.10.12).

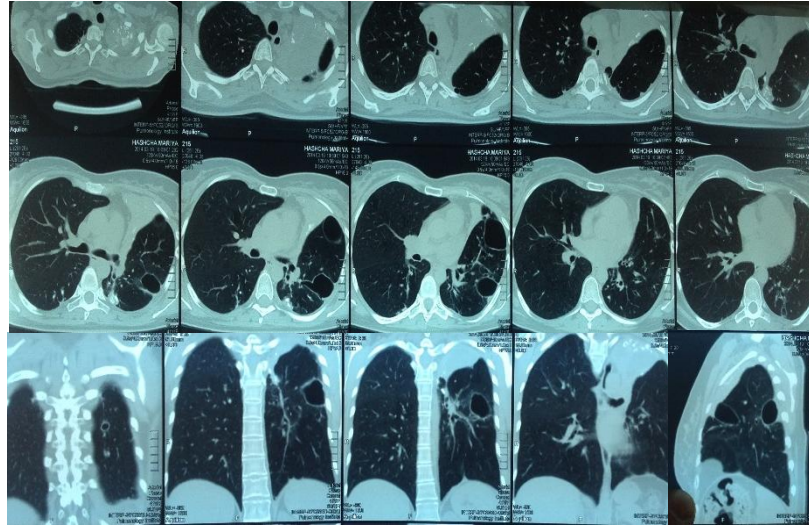
Клапанна бронхоблокація В6  
справа (20.08.13)

# Приклад встановлення правильного прогнозу щодо вилікування перед початком лікування

На початку лікування:

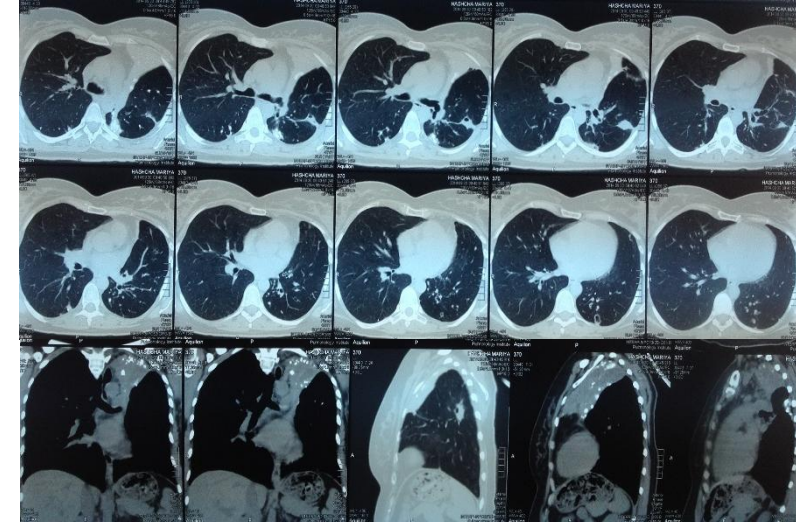


На момент завершення ІФХТ:



**Результат:** МБТ(-) М(-) через 1 міс,  
Кав- через 10 міс (бронхоблокації)

На момент завершення ОКХТ:



**Результат:** вилікування

## Дані випадку:

НЛ МРТБ (через 2 роки лікування);  
ТМЧ: Резист I (HRSE) II (KmOfx)  
МР ТБ контакту немає  
Попереднє лікування: НЕKmLfxTzd

## Прогноз - позитивний:

Прихильність – добра;  
Курабельність – одnobічний ТБ,  
множ вел Кав – хірургія можлива  
Резерви хіміотерапії – не вичерпані  
(не застос Cm, Mfx, H↑, Lzd, Pt, Pas)

**Схема ХТ:** 8НМfxCsPtLzd0,6  
12НМfxCsPas

Погана переносимість:  
виражені диспепс,  
гепатотокс, вестибулоототокс  
реакції



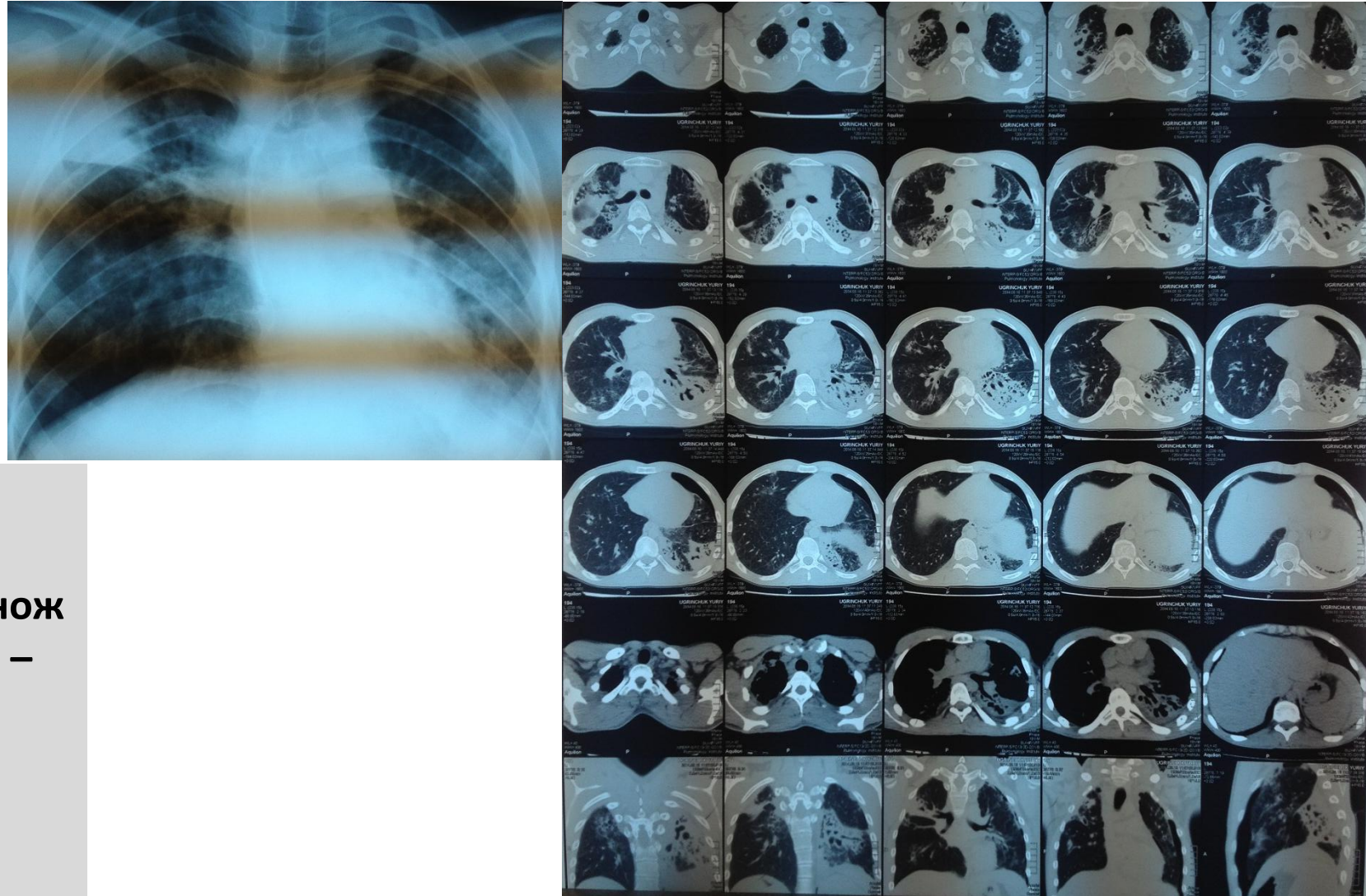
# Приклад встановлення негативного прогнозу щодо вилікування (некурабельний ТБ)

## Дані випадку:

НЛ МРТБ (через 2 роки лікування);  
ТМЧ: Резист I (HRSEZ) II (KmOfxEt)  
МР ТБ контакту немає  
Попереднє лікування:  
ZCmMfxPasPtTzd(Lzd 2 міс)

## Прогноз - негативний:

Прихильність – добра;  
Курабельність – двобічний ТБ, множ  
Кав по усій поверхні обох легень –  
хірургія неможлива  
Резерви хіміотерапії – майже  
вичерпані  
(не застос Н↑, Lzd тільки 2 міс)

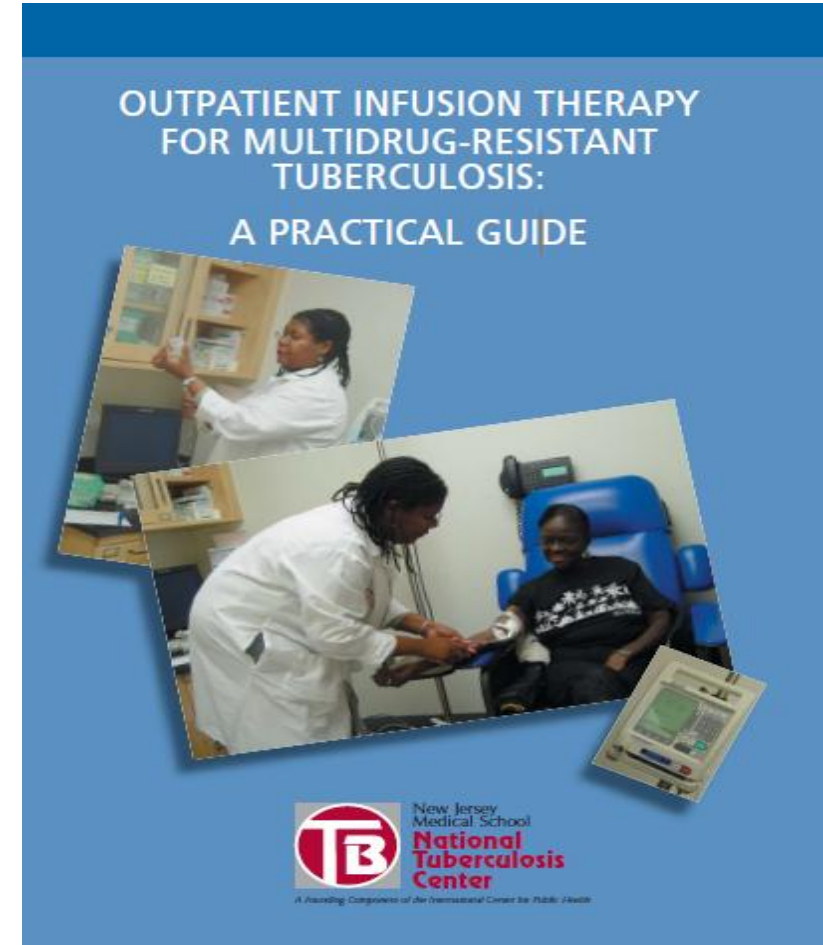


# Нові сучасні можливості покращання надання медичної допомоги хворим на МРТБ на амбулаторному етапі

Медичний факультет штату Нью-Джерсі Національного центру боротьби з туберкульозом (США) видав практичне керівництво «Інфузійна терапія у МР ТБ в амбулаторних умовах», що передбачає створення амбулаторних кабінетів з інфузійної терапії для пацієнтів з ТБ .

В Україні подібної практики не існує та немає відповідної нормативної бази.

У той же час в Україні проведена низка наукових досліджень щодо зниження вартості-ефективності схем хіміотерапії із застосуванням ін'єкційних форм ПТП (за рахунок більш раннього припинення бактеріовиділення та зникнення симптомів хвороби і як наслідок, швидшого переводу на амбулаторне лікування, що дозволяє заощадити державні кошти).



# Проект по реалізації моделі амбулаторного лікування з функціонуванням амбулаторного кабінету з інфузійної терапії

*(за сприянням Асоціації з інтенсивного лікування інфекційних захворювань INCURE).*

**Ціль проекту** – здешевити лікування хворих на ТБ без зниження його ефективності.

Реалізувати за рахунок підвищення якості амбулаторного лікування (покращання доступу до ін'єкційного введення препаратів на амбулаторному етапі – як протитуберкульозних так і симптоматичних), що дозволить зменшити стаціонарне лікування та як наслідок заощадити державні кошти.

**Шляхи досягнення цілі:**

- Розроблюються спеціалістами НІФП НАМН методичні рекомендації по організації та функціонуванню амбулаторних кабінетів з інфузійної терапії у пацієнтів з ТБ, адаптовані до вітчизняних умов, на основі керівництва Національного центру боротьби з туберкульозом (США). Будуть включати опис організації та функціонування амбулаторних кабінетів з інфузійної терапії у пацієнтів з ТБ у світі та в Україні.
- Планується відкрити амбулаторний кабінет з інфузійної терапії на базі Закарпатського обласного протитуберкульозного диспансеру у м. Ужгород з 31.03.2015 року. Встановити ефективність та доцільність впровадження даної моделі амбулаторного лікування, відпрацювати механізми з її реалізації.

# Амбулаторний кабінет з інфузійної терапії на базі Закарпатського обласного протитуберкульозного диспансеру у м. Ужгороді



# Висновки

- Ефективність лікування у хворих на МР ТБ, лікованих у минулому ПТП I-II ряду низька («ефективне лікування» – у 31,2% хворих).
- Основні причини поганих результатів – суттєва втрата ефективності на амбулаторному етапі, не враховування прогнозу щодовилікування перед початком нового курсу лікування

- Покращити ефективність лікування можна за рахунок:
  - ✓ оцінка у кожного хворого перед початком лікування прогнозу щодовилікування (покращує ефективність лікування у 2 рази);
  - ✓ підсилення схем лікування ПТП 5 групи (у першу чергу лінезолідом);
  - ✓ збільшення хірургічної активності у хворих з не загоєними кавернами
  - ✓ покращання якості амбулаторного лікування