Международный опыт и критерии в лечении больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом

проф. чл.-корр. РАМН, председатель Европейского Комитета Зеленого Света ВОЗ
Марьяндышев Андрей Олегович
зав. кафедрой фтизиопульмонологии
Северного государственного медицинского университета

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

История вопроса лечения МЛУ ТБ – международный опыт

II Конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров

ДЕНВЕР– СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Vol. 328 No. 8 TUBERCULOSIS RESISTANT TO ISONIAZID AND RIFAMPIN — GOBLE ET AL. 527

TREATMENT OF 171 PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS RESISTANT TO ISONIAZID AND RIFAMPIN

MARIAN GOBLE, M.D., MICHAEL D. ISEMAN, M.D., LORIE A. MADSEN, R.N.-C., B.S.N., DENNIS WAITE, M.D., LYNN ACKERSON, PH.D., AND C. ROBERT HORSBURGH, JR., M.D.

Abstract *Background and Methods.* The frequency of infection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* is increas
patients with
resistant to rif
hospital betw
were analyze
lected individ
tions that they
the strain was
Results. T
previously rec
that were res
regimens wer
sufficient fol
to chemother
tures for at le
(35 percent) had no response, as shown by continually positive cultures. The median stay in the hospital was
more than seven months. In a multivariate analysis, an unfavorable response was significantly associated with a
greater number of drugs received before the current
onfidence
sex (odds
1 to 6.2;
es subse-
e was 56
f the 171
se deaths
berculosis
the best
about half
n cultures
ed for ex-
nfection is
associated with high mortality and ominous implications for the public health. (N Engl J Med 1993;328:527-32.)

- Устойчивость к 6 (срединное значение) лекарственным препаратам.
- Индивидуальные режимы лечения, с целью обеспечить наличие как минимум трех препаратов в схеме, к которым была бы сохранена чувствительность.
- FQ – не использовались
- 56% безрецидивной ответной реакции на терапию.

II Конгресс Национальной Ассоциации ФТИЗИАТРОВ

1954–1957: Эдинбургский метод стрептомицин+ПАКС+изониазид

Сер Джон Крофтон

Sir John Crofton (1912–2009)

http://www.who.int/bulletin/volumes/87/12/09-051209/en/index.html

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Выбрать ранние исследования

Место	Год	Тестируемый режим	Число пациентов	Продолжительность лечения (месяцы)	Благоприятный статус на 12 мес.(%)
Мадрас	1959	**Только 2й ряд** (этионамид + циклосерин)	50	12	58%
Зимбабве	1964	**Инъекционный+ 2й ряд** (стрептомицин+ ПАСК)	55	6	85% (на 6 мес.)
Прага	1967	**1й ряд + инъекционный+ 2й ряд** (изониазид+ стрептомицин+ ПАСК)	233	12	97%
Гонконг	1970	**1й ряд + 2й ряд** (пиразинамид+ этамбутол + циклосерин)	62	12	95%
Сингапур	1972	**1й ряд + инъекционный** (изониазид+ рифампицин+ стрептомицин)	102	12	97%

Источник: Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):S231-279

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Выбрать ранние исследования

Место	Год	Тестируемый режим	Число пациентов	Продолжительность лечения (месяцы)	Благоприятный статус на 12 мес.(%)
Мадрас	1959	**Только 2й ряд** (этионамид + циклосерин)	50	12	58%
Зимбабве	1964	**Инъекционный+ 2й ряд** (стрептомицин+ ПАСК)	55	6	85% (на 6 мес.)
Прага	1967	**1й ряд + инъекционный+ 2й ряд** (изониазид+ стрептомицин+ ПАСК)	233	12	97%
Гонконг	1970	**1й ряд + 2й ряд** (пиразинамид+ этамбутол + циклосерин)	62	12	95%
Сингапур	1972	**1й ряд + инъекционный** (изониазид+ рифампицин+ стрептомицин)	102	12	97%

Источник: Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):S231-279

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

г. НЬЮ-ЙОРК– РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

SPECIAL ARTICLE

TUBERCULOSIS IN NEW YORK CITY — TURNING THE TIDE

THOMAS R. FRIEDEN, M.D., M.P.H., PAULA I. FUJIWARA, M.D., M.P.H., RITA M. WASHKO, M.D., AND MARGARET A. HAMBURG, M.D.

Abstract *Background. From 1978 through 1992, the number of patients with tuberculosis in New York City nearly tripled, and the proportion of such patients who had drug-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis more than doubled.*

Methods. We reviewed, confirmed, and analyzed data obtained during the surveillance of patients with tuberculosis.

Results. From 1992 through 1994, there was a 21 percent decrease in reported cases of tuberculosis in New York City. An evaluation of the surveillance system revealed very few unreported cases. The number of cases decreased by more than 20 percent among blacks and Hispanics, persons with documented human immunodeficiency virus infection, homeless persons, and patients with multidrug-resistant tuberculosis; in all these groups, tuberculosis is likely to result from recent transmission. In contrast, the number of cases of tuberculosis increased among elderly and foreign-born persons, in whom the disease is likely to result from the reactivation of an infection acquired many years earlier. Enrollment in a program of directly observed therapy, in which health workers watch patients take their medications, increased from fewer than 100 patients to nearly 1300, with more than 32,000 patient-months of observation from 1992 through 1994.

Conclusions. Epidemiologic patterns strongly suggest that the decrease in cases resulted from an interruption in the ongoing spread of M. tuberculosis infection, primarily because of better rates of completion of treatment and expanded use of directly observed therapy. Another contributing factor may have been efforts to reduce the spread of tuberculosis in institutional settings, such as hospitals, shelters, and jails. Expansion of measures to prevent and control tuberculosis and support of international control efforts are needed to ensure continued progress. (N Engl J Med 1995;333:229-33.)

Национальный Конгресс Ассоциации Фтизиатров

Review

Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Joia S Mukherjee, Michael L Rich, Adrienne R Socci, J Keith Joseph, Felix Alcântara Virú, Sonya S Shin, Jennifer J Furin, Mercedes C Becerra, Donna J Barry, Jim Yong Kim, Jaime Bayona, Paul Farmer, Mary C Smith Fawzi, Kwonjune J Seung

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) presents an increasing threat to global tuberculosis control. Many crucial management issues in MDR-TB treatment remain unanswered. We reviewed the existing scientific research on MDR-TB treatment, which consists entirely of retrospective cohort studies. Although direct comparisons of these studies are impossible, some insights can be gained: MDR-TB can and should be addressed therapeutically in resource-poor settings; starting of treatment early is crucial; aggressive treatment regimens and high-end dosing are recommended given the lower potency of second-line antituberculosis drugs; and strategies to improve treatment adherence, such as directly observed therapy, should be used. Opportunities to treat MDR-TB in developing countries are now possible through the Global Fund to Fight AIDS, TB, and Malaria, and the Green Light Committee for Access to Second-line Anti-tuberculosis Drugs. As treatment of MDR-TB becomes increasingly available in resource-poor areas, where it is needed most, further clinical and operational research is urgently needed to guide clinicians in the management of this disease.

THE LANCET • Vol 363 • February 7, 2004 • www.thelancet.com

Национальный конгресс Ассоциации Фтизиатров

Cohort number: study and setting	Time since tuberculosis diagnosis (years)	Drug susceptibility testing	Treatment	Treatment regimens	Comments
1: Viskum, et al,[9] referral hospital, Copenhagen, Denmark (n=8)	Unknown	BACTEC testing of first-line and second-line drugs	Previous tuberculosis treatment in 88%. Mean 4·3 drugs used, mean 4·8 resistant. Mean duration 13 months, with 100% cure rate and 0/8 relapses.*† Resective surgery use unknown No outpatient DOT	Z, OFX, CS, injectable (S, AMK) used in all patients; PAS and thiacetazone used in one patient each; injectable agent administered for 3–12 months	All cases in Denmark 1993–95; all patients tested negative for HIV-1 infection
2: Geerligs, et al,[10] two referral hospitals, Netherlands (n=39)	Unknown	Modified absolute concentration method on 7H10; first-line and second-line drugs, including Z	Previous tuberculosis treatment in 34%. Mean 6 drugs used, mean 5 resistant. Mean duration 20 months, with 95% cure rate, 5% deaths, and 3/44 relapses.*† Resective surgery used in 6 patients No outpatient DOT	Used in >80% of patients: H, E, Z, injectable (S, KM, AMK), quinolone (CPX or OFX), CFZ	Only patients with risk factors for HIV-1 infection tested, and all negative
3: Telzak, et al,[11] seven hospitals, New York, NY, USA (n=16)	2·5 (median)	Varied by hospital; BACTEC and solid media used; first-line and second-line drugs	Previous tuberculosis treatment in 32%. Mean 4·1 drugs used, mean 3·4 resistant. Median duration 18 months, with 81% cure rate and 19% default rate. Relapses unknown. Resective surgery used in 3 patients No outpatient DOT	Quinolone (OFX, CPX) used in all patients; injectable (SM, KM, AMK, CM) used in >80% of patients	Cases identified through network of hospital-based physicians; all patients tested negative for HIV-1 infection
4: Narita, et al,[12] referral hospital, FL, USA (n=39)	Unknown	BACTEC testing of all first-line and some second-line drugs; 7H11 media used for some second-line drugs	Previous tuberculosis treatment unknown. Mean 5·5 drugs used, mean 6·6 resistant. Mean duration 18 months, with 79% cure rate, 3% default rate, and 18% death rate. Relapses unknown. DOT used. Resective surgery used in 5 patients		Cohorts 4 and 13 originally reported as part of same study; cohort received treatment at specialised tuberculosis treatment centre; 41% HIV-1 positive

Национальный конгресс Ассоциации фтизиатров

Source: Mukherjee et al. *Lancet* 2004

5: Tahaoǵlu, et al,[13] referral hospital, Istanbul, Turkey (n=158)	6·7 (mean)	Proportion method on L-J; tested H, R, E, S	Previous tuberculosis treatment in 78%. Mean 5·5 drugs used, mean 4·4 resistant. Mean duration >18 months after last positive culture, with 75% cure rate* 8% failure rate, 11% default rate, 5% death rate, and 1/88 relapses. Resective surgery used in 36 patients No outpatient DOT	General protocol: injectable (S, KM, AMK, CM) plus >2 oral agents; used in >80% of patients: OFX, PTH, CS	All patients tested negative for HIV-1 infection
6: Avendaño, et al,[14] referral hospital, Toronto, Canada (n=32)	Unknown	BACTEC testing of first-line and second-line drugs	Previous tuberculosis treatment in 60%. Mean number of drugs used unknown, mean 3·9 resistant. Mean duration 24 months, with 75% cure rate, 3% failure rate, 6% default rate, 16% death rate, and 4/24 relapses. Some DOT used. Resective surgery used in 6 patients	General protocol: injectable, quinolone, CFZ plus other oral drugs; used in >80% of patients: a quinolone (CPX, OFX, LVX), CFZ	All patients tested negative for HIV-1 infection
7: Mitnick, et al,[15] walk-in clinic programme, Peru (n=75)	3·7 (median)	Proportion method on L-J; first-line and second-line drugs; BACTEC for Z	Previous tuberculosis treatment in 100%. Median 6 drugs used, median 6 resistant. Median duration 23 months, with 73% cure rate, 1% failure rate, 7% default rate, 19% death rate, and 1/75 relapses. DOT used.*† Resective surgery used in 3 patients No outpatients DOT	Used in >80% of patients: injectable (S, KM, AMK, CM), quinolone (OFX, CPX), CS, PAS; injectable continued until 6 months of negative cultures	1/65 patients tested positive for HIV-1 infection
8: Yew, et al,[16] referral hospital, Hong Kong (n=75)	6·7 (mean)	Resistance ratio method on L-J; first-line and second-line drugs, including Z	Previous tuberculosis treatment in 65%. *Mean 4·7 drugs used, mean 3·5 resistant. Mean duration 14·4 months, with 69% cure rate, 9% failure rate, 13% default rate, 8% death rate, and 1/47 relapses. DOT used. Resective surgery use unknown	96% received quinolone (OFX, LFX); injectable (S, KM, AMK) administered for 3–6 months	All patients tested negative for HIV-1 infection
9: Park, et al,[17] referral hospital, South Korea (n=107)	Unknown	Proportion method on L-J; first-line and second-line drugs; Wayne method	Previous tuberculosis treatment in 100%. Mean 5·1 drugs used, mean 4·2 resistant. Mean duration >24 months after last positive culture, with 68% cure rate, 11% failure rate, 20% default rate, 0/52 relapses.*† Resective surgery used in 22 patients. No outpatient DOT	General protocol: injectable (S, KM) plus 4 oral drugs; injectable administered for 6 months	Cases identified by reviewing patients' records at walk-in clinic; all patients tested negative for HIV-1 infection

Source: Mukherjee et al. *Lancet* 2004

Национальный конгресс Ассоциации фтизиатров

10: Goble, et al,[18] referral hospital, Denver, CO, USA (n=167)	6·0 (median)	Proportion method on 7H11; first- line and second-line drugs; Wayne method	Previous tuberculosis treatment in 100%. Median 4 drugs used, median 6 resistant. Mean duration >24 months after last positive culture, with 49% cure rate, <32% failure rate, 14% default rate, >5% death rate, and 3/78 relapses.*† Resective surgery used in 7 patients No outpatient DOT	General protocol: injectable (S, KM, AMK, CM, VM) plus >2 oral drugs; injectable given for 4–6 months after culture conversion; quinolones not used	Patients first seen between 1973 and 1983, so few likely to be infected with HIV-1
11: Kim et al,[19] walk-in clinic, South Korea (n=1011)	6·4 (mean)	Proportion method on L-J; first-line and second-line drugs; Wayne method	Previous tuberculosis treatment in 100%. Mean 5·3 drugs used, mean 3·7 resistant. Mean duration 23 months, with 48% cure rate, 8% failure rate, 39% default rate, 5% transfer out, 0·3% death rate, and 8/335 relapses. Resective surgery use unknown No outpatient DOT	General protocol: injectable (S, KM, VM) plus 4 or 5 oral drugs	Patients previously treated with second-line drugs excluded from analysis; HIV-1 testing not done
12: Suarez, et al,[20] walk-in clinic programme, Peru (n=466)	Unknown	DST done in some cases but not used to change treatment	Previous tuberculosis treatment in 100%. Mean 5 drugs used, mean resistant unknown. Mean duration 18 months, with 48% cure rate, 28% failure rate, 11% default rate, and 12% death rate. Relapses unknown. DOT used. Resective surgery use unknown	Standard empirical regimen used in all patients: E, Z, KM (3 months), CPX and ETH	Most patients previously treated with WHO category 1 or 2 regimens; HIV-1 testing not reported
13: Narita et al,[12] ambulatory patients in FL, USA (n=39)	Unknown	BACTEC testing of all first-line and some second-line drugs; 7H11 media used for some second-line drugs	Previous tuberculosis treatment unknown. Mean 2·87 drugs used, mean 3·23 resistant. Mean duration unknown. 38% cure rate, 21% default rate, 41% death rate. Relapses unknown. Some DOT used. Resective surgery use unknown		Cohorts 4 and 13 originally reported as part of same study; cohort received treatment from Health Department and local private physicians; 48% HIV-1 positive

Национальный конгресс Ассоциации фтизиатров

Source: Mukherjee et al. *Lancet* 2004

Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ (1)

- Включать не менее четырех *эффективных* препаратов + пиразинамид (Mukherjee et al. 2004 рекомендовали не менее *пяти препаратов с вероятной эффективностью*).
- Использовать парентеральную терапию в течение не менее 8 месяцев (Mukherjee et al 2004 рекомендовали 6 месяцев после негативации посева)
- Включать препараты первого ряда, к которым штамм сохранил чувствительность (но не считать их, если ранее пациент ими лечился). Видимо есть некоторая польза от включения PZA в режим лечения.
- Не полагайтесь на те препараты, к которым подозревают устойчивость, или которые пациент принимал ранее.
- Контролируйте прием всех доз препаратов.
- Настойчиво лечите все побочные эффекты.

Национальный Конгресс Ассоциации Фтизиатров

Препараты

Считаются эффективными ↓

Сомнительная эффективнос ↓

Первый ряд

- ~~INH~~ (H)
- ~~RIF~~ (R)
- EMB (E)
- PZA (Z)
- SM (S)

Второй ряд

Инъекционные

- KM
- AMK
- CM

Фторхинолоны

- LEVO
- MOXI
- GATI**

Другие препараты 2^го^ряда

- ETH/PTH
- CS
- ПАСК
- Теризидон
- B*
- Линезолид

Третий ряд

Другие препараты

- AMX/CLV
- Клофазамин
- Карбепенемы
- Тиацетазон
- Тиоридазин

Национальной Ассоциации Фтизиатров
II Конгресс

* Сиртуро (бедаквилин)
** Гатифлоксацин выведен с рынка Северной Америки и Западной Европы из-за соображений безопасности

Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ

Препараты первого ряда

- ~~INH~~
- ~~RIF~~
- PZA
- EMB

- По возможности включайте в схему препараты первого ряда. Они считаются наиболее эффективными и лучше переносимыми.
- Используйте максимальные дозы.
- Изониазид с высокой дозировкой (900 мг перорально два раза в неделю) можно использовать при наличии устойчивости в случае мутации в гене inhA*
- Не считайте эти препараты в общем количестве «эффективных» препаратов.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

*Будет обсужден в разделе «Препараты третьего ряда»

N Engl J Med 2003;348:119-28.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru

Carole Mitnick, Sc.D., Jaime Bayona, M.D., M.P.H.,
Sonya Shin, M.D., Jennifer Furin, M.D., Ph.D., Felix
Epifanio Sánchez, M.D., Madeleny Sarria, R.N., Merce
Mary C. Smith Fawzi, Sc.D., Saidi Kapiga, M.D., Sc.D.,
James H. Maguire, M.D., Jim Yong Kim, M.D., Ph.D., and

«Включение пиразинамида и этамбутола в лекарственную схему (при подтвержденной чувствительности) было ассоциировано с благоприятным исходом лечения»

Может синергетически работать с этионамидом и CS (Boszormenyi et al., 1965)

Совместная группа для проведения мета-анализа индивидуальных данных больных МЛУ-ТБ. *Определенные параметры лечения и результаты лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: мата-анализ индивидуальных данных 9153 пациентов*

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

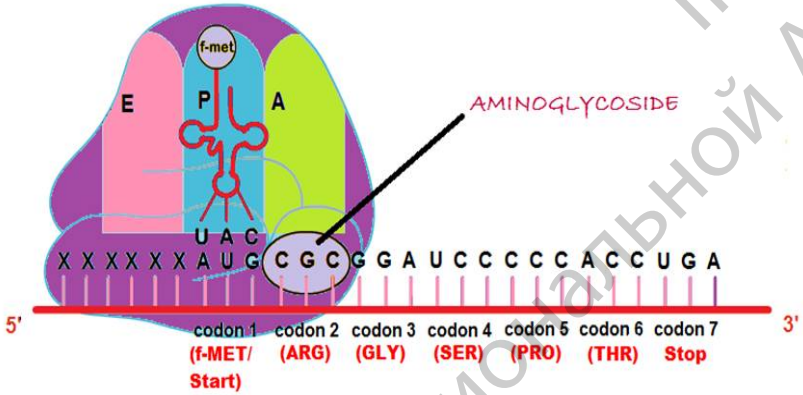
Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ

Первый ряд

- INH
- RIF
- PZA
- EMB

Инъекционные

- ~~SM~~
- KM
- AMK
- CM



Aminoglycosides bind irreversibly to the 30S ribosomal subunit.

Источник рисунка: Abdul Rahim et al. 2011

- Аминогликозиды и капреомицин имеют бактерицидные свойства и по возможности должны входить в лекарственную схему.
- Максимальные дозировки
- В идеале, в течение 8 месяцев (на практике, до тех пор, пока посев не будет отрицательным в течение шести месяцев подряд).

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ

Первый ряд

- INH
- RIF
- PZA
- EMB

Инъекционные

- SM
- KM
- AMK
- CM

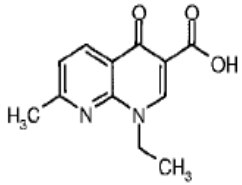
Фторхинолоны

- MOXI
- LEVO
- OFL
- GATI

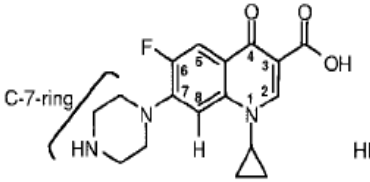
- Фторхинолоны (FQ) – это препараты второго ряда с сильными бактерицидными свойствами.
- Они должны служить остовом схемы.
- Считается, что перекрестная устойчивость между фторхинолонами не является полной.
- Не следует проводить интермиттирующее лечение фторхинолонами.
- Чем выше поколение, тем лучше.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

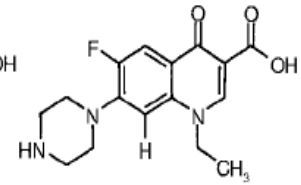
ФТОРХИНОЛОНЫ (FQ)



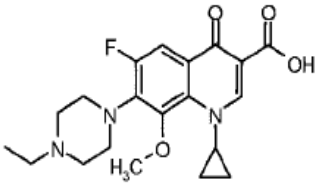
Nalidixic acid



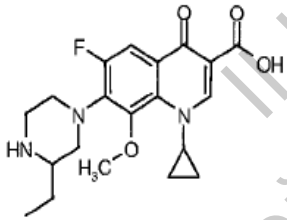
Ciprofloxacin



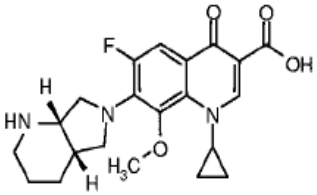
Norfloxacin



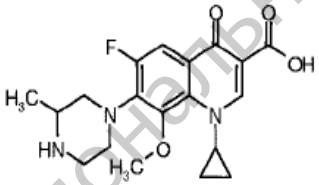
PD161144



PD161148



Moxifloxacin



Gatifloxacin

Второе поколение:

- Ципрофлоксацин
- Ломефлоксацин
- Офлоксацин

Считалось, что имеют низкую эффективность в отношении МТБ

Третье поколение:

- Левофлоксацин
- Спарфлоксацин

Отозваны с рынка США

Четвертое поколение:

- Моксифлоксацин
- Гатифлоксацин

Отозваны с рынка СА/Европы

Адаптировано из: Dr. Pepe Caminero, IUATLD

Национальной Ассоциации фтизиатров II Конгресс

Сравнительные роли левофлоксацина и оксифлоксацина в лечении МЛУ-ТБ*

Preliminary Results of a Retrospective Study From Hong Kong

(CHEST 2003; 124:1476–1481)

Wing Wai Yew, MB, FCCP; Chi Kuen Chan, MB, FCCP; Chi Chiu Leung, MB, FCCP; Chi Hung Chau, MB; Cheuk Ming Tam, MB, FCCP; Poon Chuen Wong, MB, FCCP; and Joseph Lee, MB, FCCP

Показатели успеха	***Группа левофлоксацина***	***Группа оксифлоксацина***
Общий	90%	79.7%
С чувствительностью к офлоксацину	96,2%	87.5%
С устойчивостью к офлоксацину	78.6%	45.5%

Бациллярная чувствительность к офлоксацину, хорошее соблюдение требований лечения, распространение процесса на одно легкое или меньше и использование левофлоксацина были независимыми прогностическими факторами благоприятного исхода (ОШ 7.6- 21.3).

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Adapted from : Dr. Pepe Caminero, IUATLD

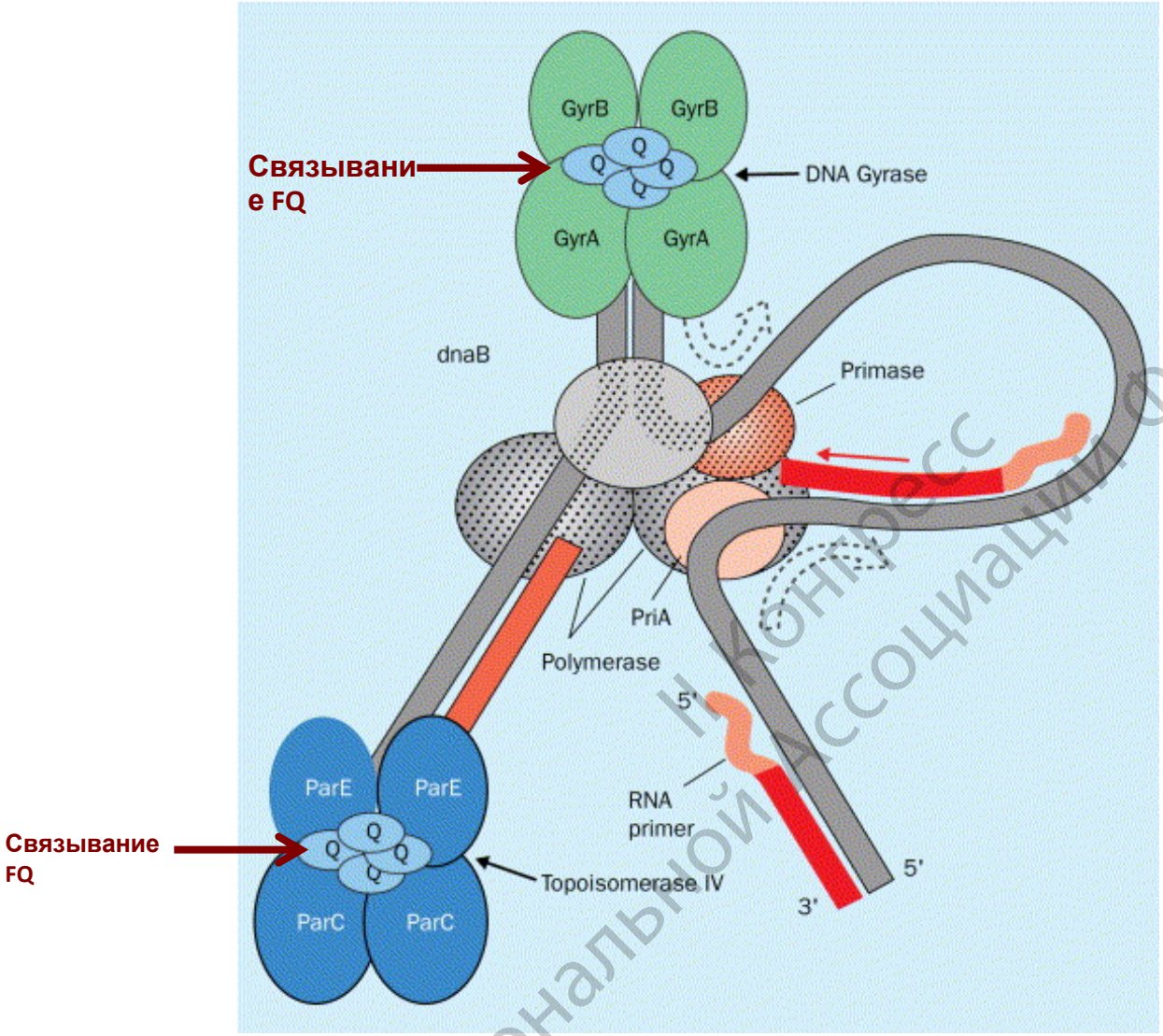


Рис. . Formation of fluoroquinolone complexes with topoisomerase IV and DNA gyrase on DNA as barriers to progression of the multicomponent DNA replication complex. Q represents quinolone molecules. Redrawn from Kornberg A, Baker TA. DNA replication. 2nd ed. New York: WH Freeman, 1992.

ДНК-гираза и топоизомераза IV – это топоизомеразы типа II в бактериях. Они участвуют в репликации бактериальной ДНК.

Фторхинолоны связываются с одним из этих комплексов в зависимости от свойств фторхинолона.

Более новые фторхинолоны действуют на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV и находятся под меньшим влиянием двойных мутаций, которым подвержены фторхинолоны более старшего поколения. Кроме того, эти лекарственные средства испытывают лишь умеренное воздействие со стороны сверхэкспрессии некоторых эффлюксных насосов.

Национальный Конгресс Ассоциации фтизиатров

Источник: Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. Lancet Infectious Diseases 2002; 2(9):530-53.

МИК 90 (МИК для 90% штаммов) и данные Cmax для фторхинолонов и изониазида.

	MIC_{90}, µg/mL	C_{max}, µg/mL	C_{max}/MIC
Ciprofloxacin 500mg	0.5-1.0	3.0	3-6
Ofloxacin 400mg	0.5-1.3	4.6	3-9
Levofloxacin 750mg	0.5-1.0	8.6	8-15
Sparfloxacin 400mg	0.25-0.5	1.3	3-6
Gatifloxacin 400mg	0.25-0.5	4.2	8-15
Moxifloxacin 400mg	0.25-0.5	3.2	6
Isoniazid 300mg	0.01-0.06	3-5	20-50

Источник : Davies PO. Clinical Tuberculosis, ed 3, London, Arnold, 2003, pp172-3

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Адаптировано из : Dr. Pepe Caminero, IUATLD

INT J TUBERC LUNG DIS 10(6):605–612
© 2006 The Union

Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis

J. L. Johnson,* D. J. Hadad,† W. H. Boom,* C. L. Daley,‡ C. A. Peloquin,§¶ K. D. Eisenach,# D. D. Jankus,* S. M. Debanne,** E. D. Charlebois,†† E. Maciel,† M. Palaci,† R. Dietze†

* Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio, USA; † Núcleo de Doenças Infecciosas, Centro Biomédico, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil; ‡ Division of Mycobacterial and Respiratory Infections and § Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory, National Jewish Medical and Research Center, Denver, ¶ Schools of Pharmacy and Medicine, University of Colorado, Denver, Colorado, # University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, ** Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, †† AIDS Research Institute, University of California–San Francisco, San Francisco, California, USA

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the early bactericidal activity (EBA) of the new fluoroquinolones levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis (PTB).

DESIGN: Randomized, open-label trial. Forty adults with newly diagnosed smear-positive PTB (10 per arm) were assigned to receive isoniazid (INH) 300 mg, levofloxacin 1000 mg, gatifloxacin 400 mg, or moxifloxacin 400 mg daily for 7 days. Sputum for quantitative culture was collected for 2 days before and daily during 7 days of monotherapy. Bactericidal activity was estimated by measuring the decline in bacilli during the first 2 days (EBA 0–2) and last 5 days of monotherapy (extended EBA, EBA 2–7). Laboratory staff were blinded to treatment assignment.

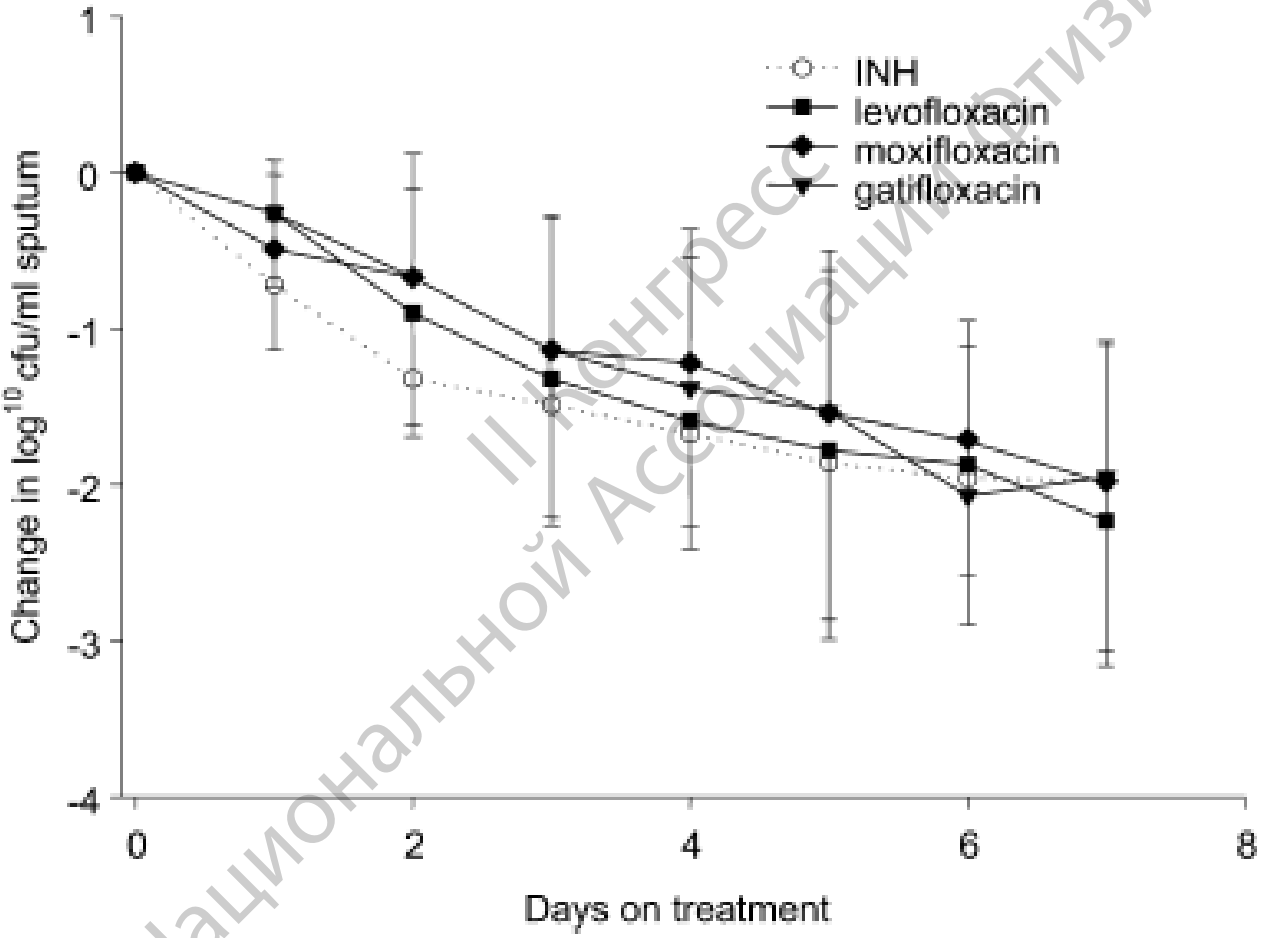
RESULTS: The EBA 0–2 of INH (0.67 $\log_{10}$ cfu/ml/day) was greater than that of moxifloxacin and gatifloxacin (0.33 and 0.35 $\log_{10}$ cfu/ml/day, respectively), but not of levofloxacin 1000 mg daily (0.45 $\log_{10}$ cfu/ml/day) ($P = 0.14$). Bactericidal activity between days 2 and 7 was similar for all three fluoroquinolones. In a pooled comparison, the EBA 2–7 of the fluoroquinolones was greater than for INH.

CONCLUSION: Moxifloxacin, gatifloxacin, and high-dose levofloxacin have excellent EBA, only slightly less than for INH, and greater extended EBA. These drugs warrant further study in the treatment of drug-susceptible TB.

KEY WORDS: tuberculosis; fluoroquinolones; moxifloxacin; levofloxacin; gatifloxacin; antitubercular agents; early bactericidal activity

II Конгресс Национальной Ассоциации ФТизиатров

Измения в колонеобразующих единицах, происходившие в течение семи дней монотерапии изониазидом (300 мг), лефлоксацином (1000 мг), моксифлоксацином (400 мг) и гатифлоксацином (400 мг)



II конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

INT J TUBERC LUNG DIS 10(6):605–612
© 2006 The Union

Ранняя и продленная ранняя бактерицидная активность левофлоксацина, гатифоксацина и моксифлоксацина при легочном туберкулезе

J. L. Johnson,* D. J. Hadad,† W. H. Boom,* C. L. Daley,‡ C. A. Peloquin,§¶ K. D. Eisenach,# D. D. Jankus,* S. M. Debanne,** E. D. Charlebois,†† E. Maciel,† M. Palaci,† R. Dietze†

Table 4 Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters after 5 days of daily monotherapy with study drugs

Drug	*n*	C_{max} median (range) μg/ml*	T_{max} median (range) h†	Half-life median (range) h	AUC_{0-24} median (range) μg/h/ml‡	C_{max}/MIC§ median (IQR)	AUC_{0-24}/MIC median (IQR)
INH	10	3.6 (2.5–6.1)	1 (1.0–2.0)	2.5 (1.5–4.9)¶	11.9 (7.1–37.4)	70.6 (64–76.2)	215.2 (177.4–329.6)
Levofloxacin	10	15.6 (8.6–43.0)	1 (1.0–4.0)	7.6 (4.4–19.1)	129.1 (103.4–358.3)	15.6 (12.2–16.6)	129.1 (121.0–145.0)
Gatifloxacin	10	4.8 (3.8–6.4)	1.5 (1.0–8.0)	6.0 (5.2–9.3)	42.8 (31.7–51.0)	9.5 (8.4–11.3)	85.6 (70.7–89.7)
Moxifloxacin	9#	6.1 (4.5–9.0)	1 (1.0–2.0)	8.1 (5.1–9.9)	55.3 (36.0–79.1)	12.3 (9.6–13.4)	110.5 (98.9–121.6)

* Apparent maximum plasma drug concentration, given sampling scheme.
† Apparent time at which the maximum plasma concentration occurred, given sampling scheme.
‡ AUC vs. time curve from time 0–24 h for levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin or from 0–12 h (AUC_{0-12}) for INH.
§ C_{max}/MIC and AUC_{0-24}/MIC calculated using published MIC_{90} values: INH 0.05 μg/ml, levofloxacin 1 μg/ml, gatifloxacin 0.5 μg/ml and moxifloxacin 0.5 μg/ml.[23] C_{max} and AUC reflect total drug (bound and unbound). MIC values were determined using protein-containing media.
¶ Six patients were slow acetylators and four were fast acetylators.
# One patient in the moxifloxacin arm discontinued the study drug after 4 days.
C_{max} = maximal serum concentration; T_{max} = time to C_{max}; AUC = area under the curve; MIC = minimum inhibitory concentration; IQR = interquartile range; INH = isoniazid.

Национальный конгресс II Ассоциации фтизиатров

Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ

Препараты первого ряда

- INH
- RIF
- PZA
- EMB

Инъекционные

- SM
- KM
- AMK
- CM

Фторхинолоны

- MOXI
- LEVO
- OFL
- GATI

2й ряд

- ETH
- CS
- ПАСК
- B*
- Линезолид

- Препараты второго ряда считаются менее действенными, чем фторхинолоны.
- Максимальные переносимые дозировки.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

* Сиртуро (бедаквилин) недавно был утвержден FDA в Соединенных Штатах Америки..

Активность препаратов второго ряда

Тиоамиды (этионамид и протионамид):

Имеют бактерицидные свойства. Подавляют биосинтез миколовой кислоты. Молекулярной мишенью является *inhA*, что объясняет перекрестную устойчивость с INH в некоторых INH-устойчивых изолятах. Устойчивость возникает быстро, если используется один препарат (ген *ethA* кодирует фермент, который активирует препарат). Между этионамидом и протионамидом существует полная перекрестная устойчивость.

Обычно хорошо переносятся; вызывают желудочные расстройства.

Обнаружено защитное благоприятное воздействие (Ahuja et al. 2012)

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Источник : Caminero et al. Lancet Infect Ids 2010;10:621-29.

Активность препаратов второго ряда

Циклосерин:

Это бактериостатический препарат, блокирующий ферменты, которые встраивают аланин в стенку бактериальной клетки. Не проявляет перекрестной устойчивости.

Обычно хорошо переносится, в качестве побочных реакции вызывает психические расстройства.

Теризидон – это соединение, которое является комбинацией двух молекул циклосерина. Мало исследований было посвящено этому соединению.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Source: Caminero et al. Lancet Infect Ids 2010;10:621-29.

Активность препаратов второго ряда

Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК):

Это бактериостатическое соединение. Точный механизм его действия неизвестен, но считается, что он действует посредством одного из нижеперечисленных механизмов:

1. угнетение синтеза фолиевой кислоты;
2. подавление образования микобактина, компонента микобактериальной стенки, что приводит к уменьшению захвата железа M. Tuberculosis;
3. подавление ядерного фактора каппа-B;
4. захват свободных радикалов.

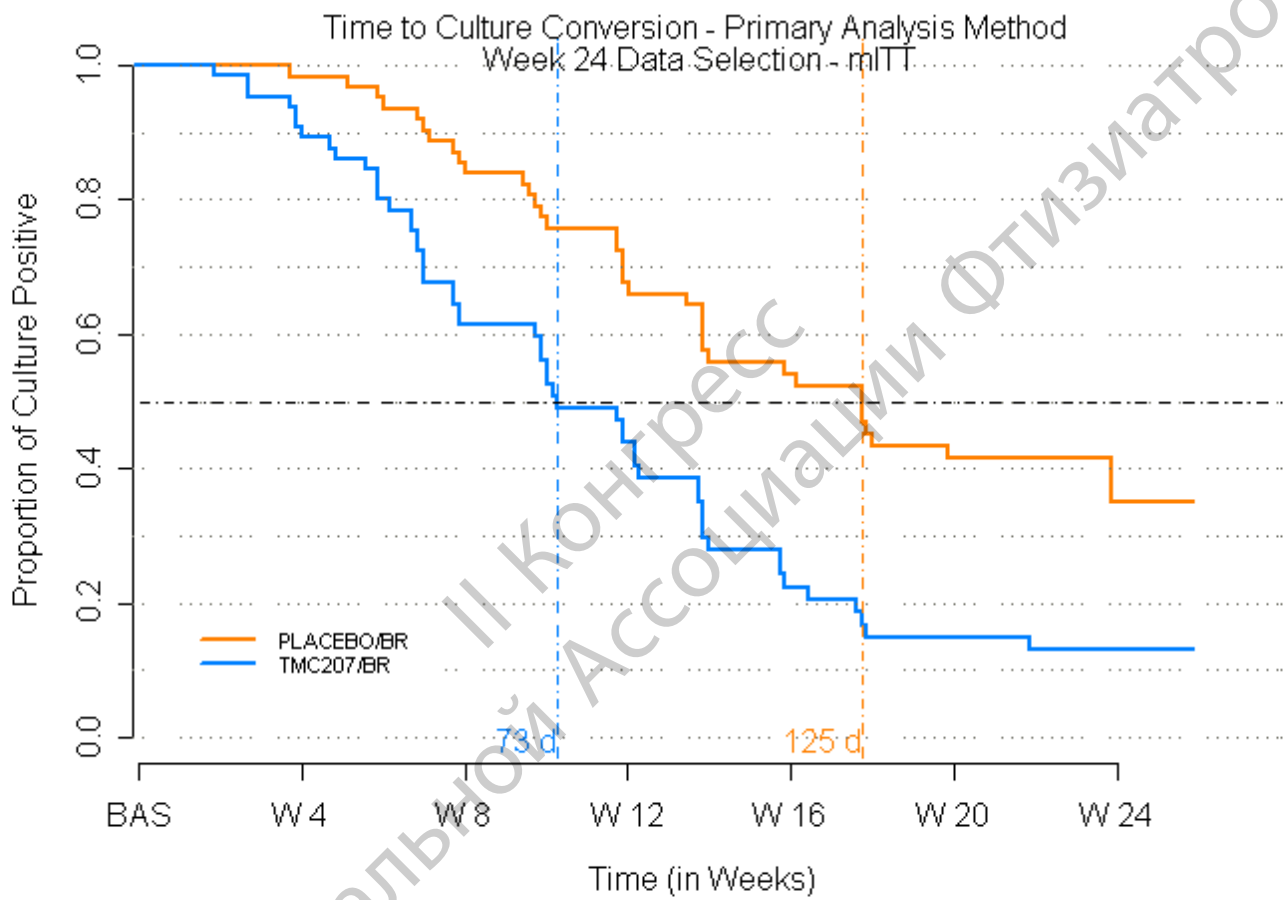
Вызывает желудочно-кишечные расстройства.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Другие лекарственные препараты с известной эффективностью

II Конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров

Бедаквилин (ингибитор микобактериальной АТФазы)



# PLACEBO/BR	61	52	40	30	22	16
# TMC207/BR	58	37	25	12	8	6

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

источник: Janssen Pharmaceuticals, Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. November 28, 2012.

Линезолид (ингибитор начала синтеза белка)

- Линезолид – это антибиотик из группы оксазолидинонов.
- Доклинические исследования указывают на то, что линезолид имеет бактериостатические свойства у мышей в дозировках, соответствующих 300 мг у людей и слабый бактерицидный эффект при дозировке в 600 мг один или два раза в день.
- В испытаниях с участием людей документально подтверждены высокие показатели негативации мокроты, а также высокие показатели побочных реакций при дозировках в 300-1200 мг в день.

Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Слайд адаптирован из: Charles Daley, National Jewish Health Center, Denver USA

Линезолид (ингибитор начала синтеза белка)

Eur Respir J 2012; 40: 1430–1442
DOI: 10.1183/09031936.00022912
Copyright©ERS 2012

Эффективность, безопасность и переносимость схем, содержащих линезолид, при лечении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ: систематический обзор и мета-анализ.

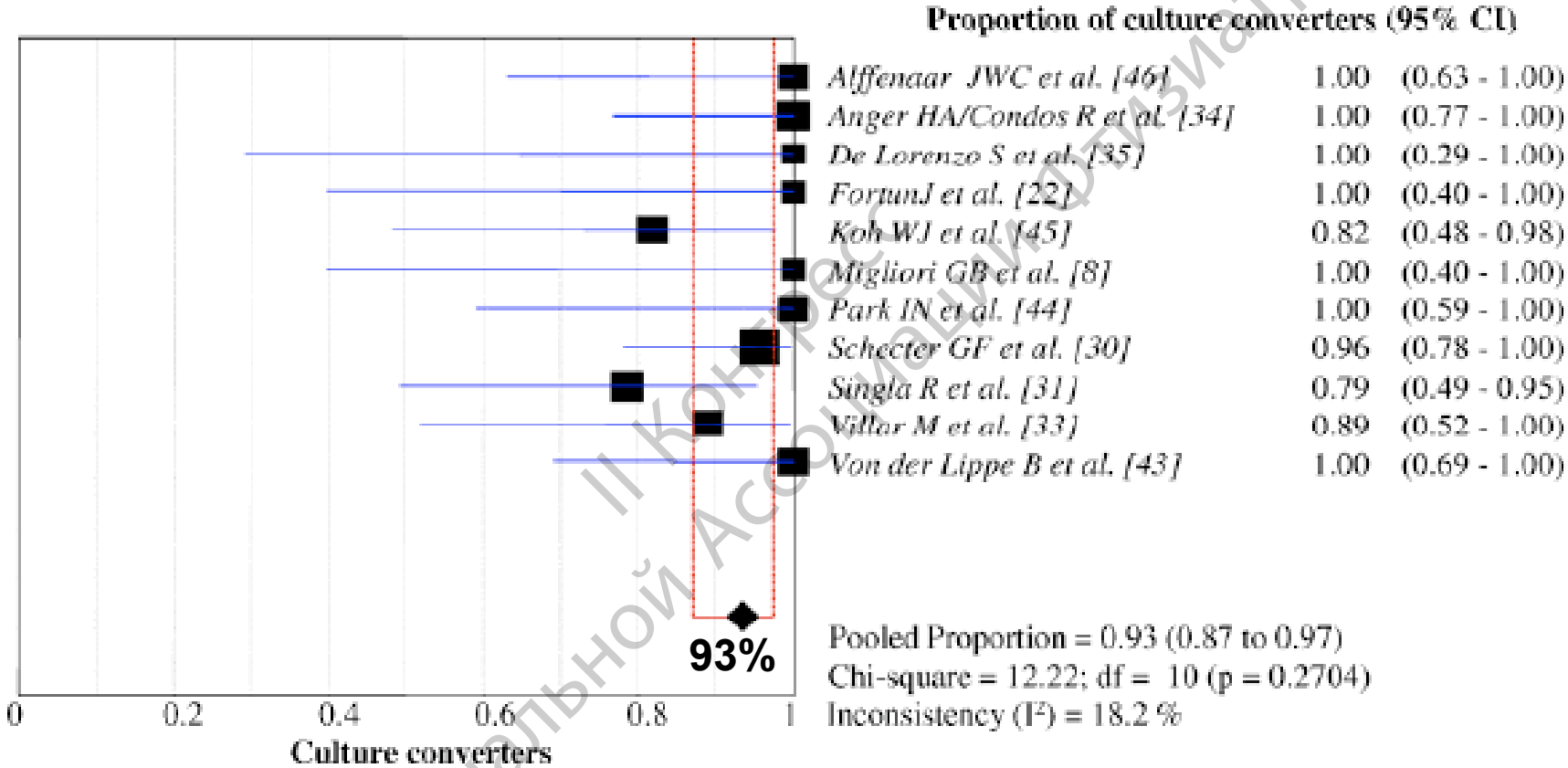
Holly A. Anger, Jose A. Caminero, Paolo Castiglia, Saverio De Lorenzo, Giovanni Ferrara, Won-Jung Koh, Giesela F. Schecter, Tae S. Shim, Rupak Singla, Alena Skrahina, Antonio Spanevello, Zarir F. Udwadia, Miquel Villar, Elisabetta Zampogna, Jean-Pierre Zellweger, Alimuddin Zumla and Giovanni Battista Migliori

Most MDR-TB cases achieved sputum smear (86 (92.5%) out of 93) and culture (100 (93.5%) out of 107) conversion after treatment with individualised regimens containing linezolid (median (inter-quartile range) times for smear and culture conversions were 43.5 (21–90) and 61 (29–119) days, respectively) and 99 (81.8%) out of 121 patients were successfully treated. No significant differences were detected in the subgroup efficacy analysis (daily linezolid dosage $\leqslant$600 mg *versus* $>$600 mg). Adverse events were observed in 63 (58.9%) out of 107 patients, of which 54 (68.4%) out of 79 were major adverse events that included anaemia (38.1%), peripheral neuropathy (47.1%), gastro-intestinal disorders (16.7%), optic neuritis (13.2%) and thrombocytopenia (11.8%). The proportion of adverse events was significantly higher when the linezolid daily dosage exceeded 600 mg.

The study results suggest an excellent efficacy but also the necessity of caution in the prescription of linezolid.

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

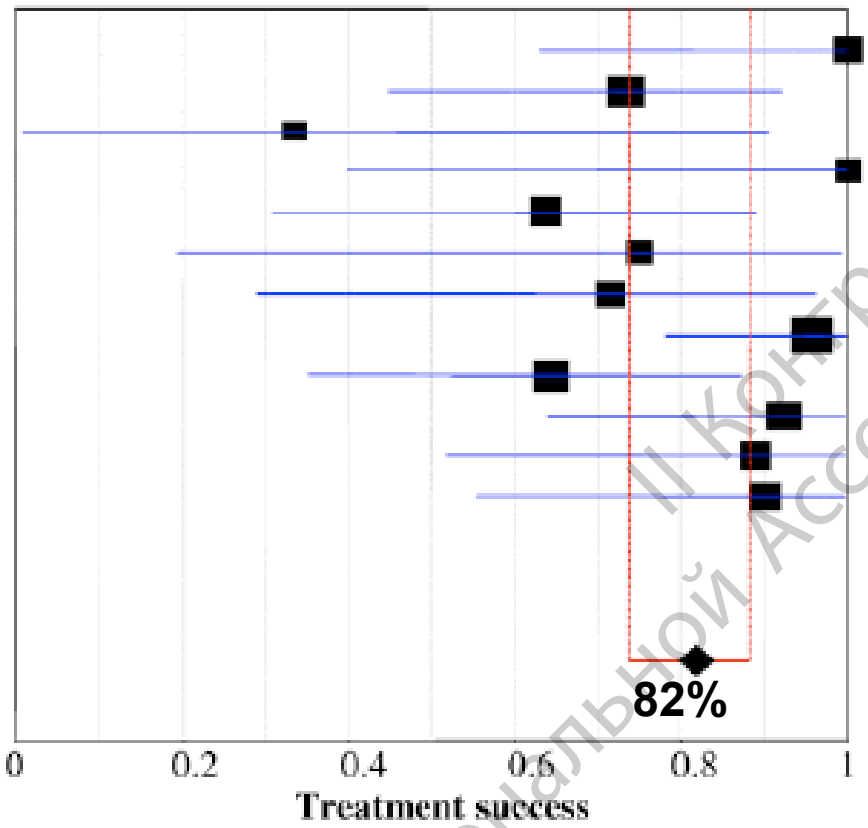
Мета-анализ 12 исследований использования линезолида в лечении М/ШЛУ-ТБ



II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Источник данных : Sotgiu G, et al. ERJ 2012 epub
Слайд адаптирован из : Charles Daley, National Jewish Health Center, Denver USA

Мета-анализ 12 исследований использования линезолида в лечении М/ШЛУ-ТБ



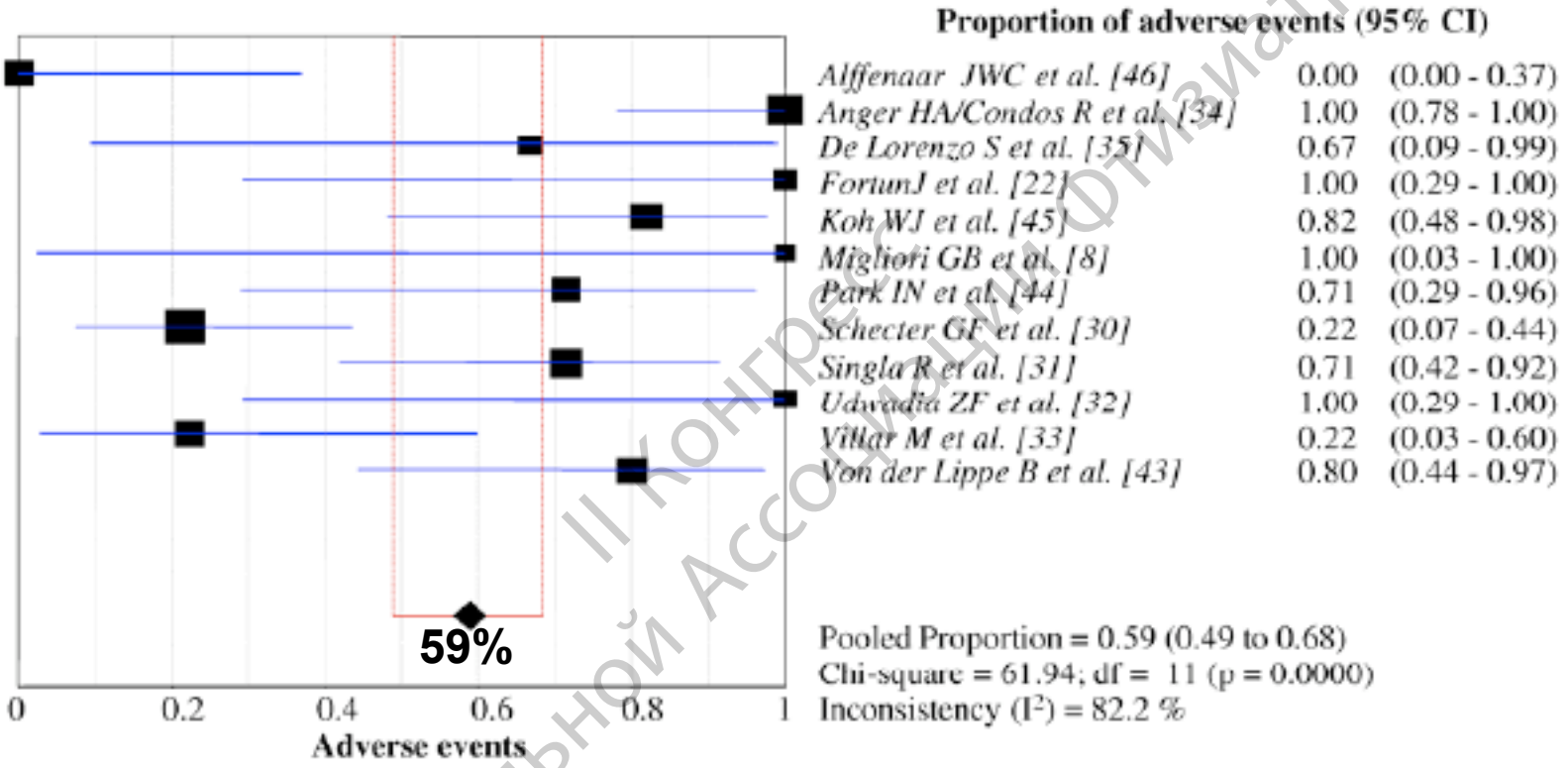
	Proportion of treatment success (95% CI)	
Alffenaar JWC et al. [46]	1.00	(0.63 - 1.00)
Anger HA/Condos R et al. [34]	0.73	(0.45 - 0.92)
De Lorenzo S et al. [35]	0.33	(0.01 - 0.91)
Fortun J et al. [22]	1.00	(0.40 - 1.00)
Koh WJ et al. [45]	0.64	(0.31 - 0.89)
Migliori GB et al. [8]	0.75	(0.19 - 0.99)
Park IN et al. [44]	0.71	(0.29 - 0.96)
Schecter GF et al. [30]	0.96	(0.78 - 1.00)
Singla R et al. [31]	0.64	(0.35 - 0.87)
Udwadia ZF et al. [32]	0.92	(0.64 - 1.00)
Villar M et al. [33]	0.89	(0.52 - 1.00)
Von der Lippe B et al. [43]	0.90	(0.55 - 1.00)

Pooled Proportion = 0.82 (0.74 to 0.88)
Chi-square = 19.92; df = 11 (p = 0.0464)
Inconsistency (I^2) = 44.8 %

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Даисточник данных: Sotgiu G, et al. ERJ 2012 epub
Слайд адаптирован из: Charles Daley, National Jewish Health Center, Denver USA

Мета-анализ 12 исследований использования линезолида в лечении М/ШЛУ-ТБ



68% побочных эффектов считались серьезными: анемия (38%), периферическая нейропатия (47%), ЖК (17%), неврит зрительного нерва (13%) и тромбоцитопения (12%)

Источник данных: Sotgiu G et al. ERJ 2012 epub
Слайд адаптирован из : Charles Daley, National Jewish Health Center, Denver USA

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Препараты третьего ряда

II Конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров

Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ

1-й ряд

- INH
- RIF
- PZA
- EMB

Инъекционные

- SM
- KM
- AMK
- CM

Фторхинолоны

- MOXI
- LEVO
- OFL
- GATI

2й ряд

- ETH
- CS
- ПАСК
- B
- LIN

Другие препараты

- AMX/CLV
- Клофазимин
- Карбепенемы
- Тиацетазон
- Высокие дозировки INH
- Тиоридазин

- По необходимости можно добавить препараты третьего ряда.
- Эффективность в отношении МТБ неизвестна; могут успешно работать совместно с другими препаратами.

Национальный конгресс Ассоциации фтизиатров

Активность препаратов третьего ряда

Амоксициллин /клавуланат

У МТБ есть бета-лактамазы.

•Имеет бактерицидные свойства *in vitro* и *in vivo* (Cynamon и Palmer 1983; Nadler et al. 1991).

•Исследование *in vivo* показало, что ранняя бактерицидная активность эквивалентна той, что наблюдалась у офлоксацина (Chambers et al. 1998); однако после третьего дня происходило небольшое снижение в подсчетах.

•Роль остается неясной.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Активность препаратов третьего ряда

Клофазимин: имеет внутриклеточную и внеклеточную и антимикобактериальную активность.

•Клофазимин – это антибиотик риминофеназин, который использовался в лечении проказы.

•Доклинические исследования показали значительную активность в отношении МБТ в мышиных моделях, хотя не столь высокую, как у морских свинок или обезьян.

•Концентрируется предпочтительно в макрофагах (Conalty 1964); способен устранять жизнеспособные ТБ бактерии из селезенки и печени мышей C57BL/6 к 12 неделе. Считается, что имеет сходную бактерицидную активность с амикацином в высеянных человеческих макрофагах (Rastogi et al. 1996)

•Обнаружена химиотерапевтическая активность, сопоставимая с RIF и INH у мышей C57BL/6 (Reddy et al. 1996).

•В коротком курсе схемы «Бангладеш» в течение всего времени использовался клофазимин, а в исследовании по лечению ШЛУ-ТБ в Перу с показателем успешного лечения > 60%, этот препарат использовался у большинства пациентов.

Слайд включает данные, адаптированные из: Charles Daley, National Jewish Health Center, Denver USA

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Активность препаратов третьего ряда

Карбапенемы

Использовались для преодоления резистентности бета-лактамазы микобактерий ТБ

- Имипенем и меропенем активны in vitro по отношению к МТВ
- При дополнительном подключении клавулановой кислоты наблюдается некоторый дополнительный синергизм.

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Карбапенемы

- Имипенем– 8/10 пациентов с факторами риска неблагоприятного результата лечения имели ответную реакцию на терапию, когда к лекарственной схеме добавляли имипенем; 7 сохраняли отрицательный посев по окончании лечения.
- Меропенем/клавунат – в исследовании случай-контроль с использованием меропенема/клавуланата плюс режим лечения МЛУ-ТБ, содержащий линезолид, были зарегистрированы более высокие показатели негативации мазка на 3-м месяце, по сравнению с контрольной группой (87,5 по сравнению с 56%, p =0,02)

Источник данных Chambers HF, et al. AAC 2005;49:2816: Saverio DL, et al. ERJ 2012 in press
Slide adapted from: Charles Daley, National Jewish Health Center, Denver USA

I Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Активность препаратов третьего ряда

Тиоацетазон

- Старый бактериостатический препарат.
- Подавляет циклопропанирование миколовой кислоты
- Противопоказан для использования у пациентов с ВИЧ (синдром Стивенса-Джонса)

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Активность препаратов третьего ряда

Тиоридазин (антипсихотическое средство; ингибитор бактериального эффлюксного насоса)

Краткий обзор: Тиоридазин (TDZ) продемонстрировал активность in vitro в отношении штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), направленную на оказание губительного эффекта на внутриклеточные штаммы МЛУ и ШЛУ и излечение мышей от легочного ТБ, как чувствительного, так и устойчивого к антибиотикам.
Недавно TDZ использовался в комбинированной схеме, что привело к излечению 10 из 12 больных ШЛУ-ТБ в Буэнос-Айресе, Аргентина. Он используется в связи с исключительными обстоятельствами в Мумбаи, Индия, при лечении терминальных больных ШЛУ-ТБ, не имевших ответной реакции на лечение антибиотиками. И хотя еще рано говорить об излечении, у пациентов улучшился аппетит, они прибавили в весе, афебрильны, без ночных потов и со значительной положительной рентгенологической динамикой .

Amaral L, Boeree MJ, Gillespie SH, Udwadia ZF, Van Soolingen D. (2010) Thioridazine cures extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) and the need for global trials is now! International Journal of Antimicrobial Agents, 35(6): 524-26.

Также смотрите: Amaral L, Martins M, Viveiros M, Molnar J, Kristiansen JE. (2008) Promising Therapy of XDR-TB/MDR-TB with Thioridazine an inhibitor of Bacterial Efflux Pumps. Current Drug Targets 9(9): 816-819.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Активность препаратов третьего ряда

Кларитромицин:

- Усиливает активность H-R-E in vitro (Cavalieri 1995)
- В экспериментах с мышами не проявил ни бактерицидного, ни бактериостатического эффекта в отношении *M. tuberculosis* (Truffot-Pernot et al. 1995).
- Оказался неактивным по отношению внутриклеточных и внеклеточных МБТ в посеянных человеческих макрофагах (Rastogi et al. 1996).

В ЦЕЛОМ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Препараты группы V

Препарат	Активность	Побочные реакции
Линезолид	++++	+++
Клофазимин	+++	++
Высокие дозы INH	+++*	++
Имипенем (IV)	+++	+
Меропенем /Clav (IV)	+++	+
Amox/Clav	++	+

*Если мутация в *inhA*

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

World Health Organization

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

World Health Organization

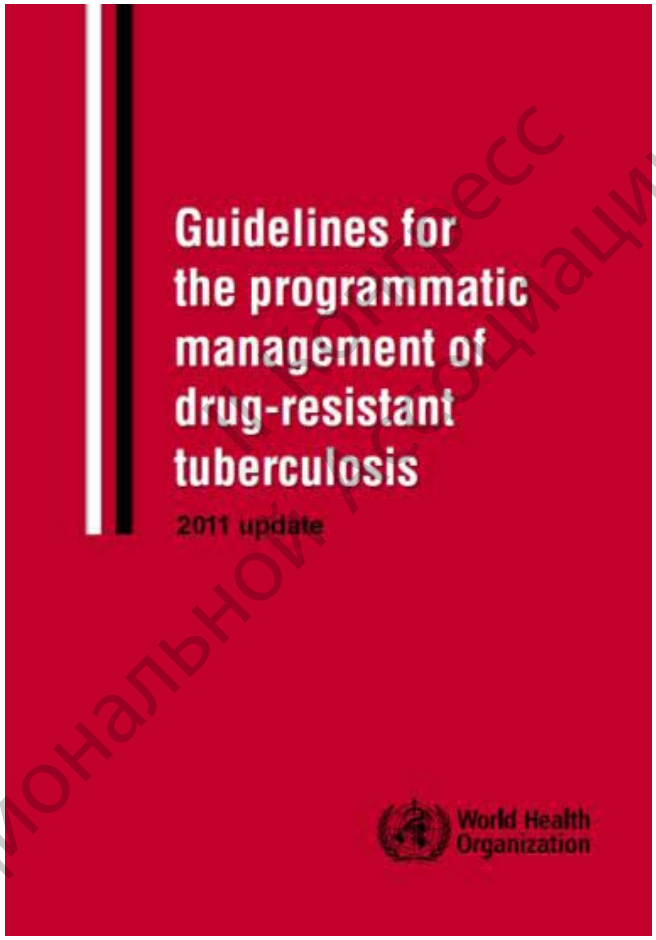
Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

EMERGENCY UPGRADE 2008

World Health Organization

II Конгресс Национальной Ассоциации ФТизиатров

Руководство по программному менеджменту множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза



Конгресс Национальной ассоциации Фтизиатров

Схема лечения

МЛУ ТБ

- **8ZKmLfxPtoCs/12LfxPtoCs (настоятельная рекомендация – низкая степень очевидности)**

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Как ВОЗ разрабатывает руководящие принципы и руководства?

II Конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров

GRADE

Классификация рекомендаций, оценка, разработка и анализ

GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?

Guideline developers use a bewildering variety of systems to rate the quality of the evidence underlying their recommendations. Some are facile, some confused, and others sophisticated but complex

In 2004 the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group presented its initial proposal for patient management.[1] In this second of a series of five articles focusing on the GRADE approach to developing and presenting recommendations we show how GRADE has built on previous systems to create a highly structured, transparent, and informative system for rating quality of evidence.

A guideline's formulation should include a clear question

Any question addressing clinical management has four components: patients, an intervention, a comparison, and the outcomes of interest.[2] For example, consider the following: in patients with pancreatic carcinoma undergoing surgery, what is the impact of a modified resection that preserves the pylorus compared with a standard wide tumour resection—variations of the Whipple procedure—on short term and long term mortality, blood transfusions, bile leaks, hospital stay, and problems with gastric emptying?

Guideline developers should address the importance of their outcomes

GRADE challenges guideline developers to specify all outcomes that are of importance to patients as they begin the guideline development process, and to differentiate the critical outcomes from the important but not critical ones.[3] Figure 1 presents a hierarchy of patient important outcomes regarding the impact of phosphate lowering drugs in patients with renal failure. GRADE suggests a nine point scale to judge importance. The upper end of the scale, 7 to 9, identifies outcomes of critical importance for decision making. Ratings of 4 to 6 represent outcomes that are important but not critical. Ratings of 1 to 3 are items of limited importance. Guideline panels should strive for the sort of explicit approach that this example represents.

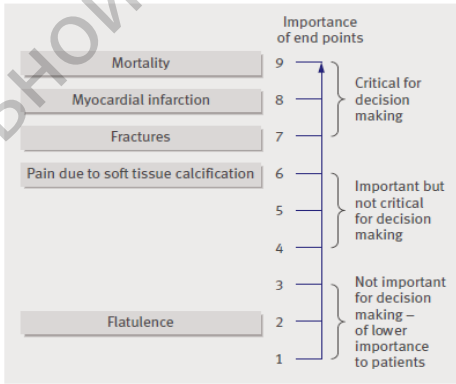


Fig 1 Hierarchy of outcomes according to importance to patients to assess effect of phosphate lowering drugs in patients with renal failure and hyperphosphataemia

Gordon H Guyatt professor, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada L8N 3Z5
Andrew D Oxman researcher, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, PO Box 7004, St Olavs Plass, 0130 Oslo, Norway
Gunn E Vist researcher, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, PO Box 7004, St Olavs Plass, 0130 Oslo, Norway
Regina Kunz associate professor, Basel Institute of Clinical Epidemiology, University Hospital Basel, Hebelstrasse 10, 4031 Basel, Switzerland
Yngve Falck-Ytter assistant professor, Division of Gastroenterology, Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44106, USA
Holger J Schünemann professor, Department of Epidemiology, Italian National Cancer Institute Regina Elena, Rome, Italy
for the GRADE Working Group

Correspondence to: G H Guyatt, CLARITY Research Group, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Room 2C12, 1200 Main Street, West Hamilton, ON, Canada L8N 3Z5 guyatt@mcmaster.ca

This is a series of five articles that explain the GRADE system for rating the quality of evidence and strength of recommendations

Judging the quality of evidence requires consideration of the context

GRADE provides a definition for the quality of evidence in the context of making recommendations. The quality of evidence reflects the extent to which confidence in an estimate of the effect is adequate to support recommendations. This definition has two important implications. Firstly, guideline panels must make judgments about the quality of evidence relative to the specific context in which they are using the evidence. Secondly, because systematic reviews do not—or at least should not—make recommendations, they require a different definition. For systematic reviews, the quality of evidence reflects the extent of confidence that an estimate of effect is correct.

Study design is important in determining the quality of evidence

As with early systems of grading the quality of evidence,[4] GRADE's approach begins with the study design. For recommendations addressing alternative management strategies—as opposed to issues of establishing prognosis or the accuracy of diagnostic tests—randomised trials provide, in general, stronger evidence than do observational studies. Rigorous observational studies provide stronger evidence than uncontrolled case series. In the GRADE approach to quality of evidence, randomised trials without important limitations constitute high quality evidence. Observational studies without special strengths or important limitations constitute low quality evidence.

Five limitations can reduce the quality of the evidence

The GRADE approach involves making separate ratings for quality of evidence for each patient important outcome and identifies five factors that can lower the quality of the evidence (see box).[5] These factors can

Национальный конгресс ассоциации гепатологов

GRADE system

- появляющееся согласие по оценке качества **свидетельства и силы рекомендаций**

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Преимущества GRADE над другими системами подготовки руководств

- Широкое представительство группы международных разработчиков, развитые директивы
- Ясное разделение между качеством свидетельства и силы рекомендаций
- Оценка важности результатов альтернативных стратегий управления
- Явные, всесторонние критерии для того, чтобы понижать и модернизировать качество оценок свидетельства
- Прозрачный процесс перемещения от свидетельства до рекомендаций
- Явное подтверждение ценностей и предпочтения
- Ясная, прагматическая интерпретация сильных против слабых рекомендаций для клиницистов, пациентов и руководителей
- Полезная для систематических обзоров и оценок технологий здоровья, так же как и для руководящих принципов

II конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров

RPC
Advisory Committee on Health Research (ACHR)
Guidelines Review Committee (GRC)
About the GRC
Committee Members
Producing Guidelines
Meetings
Training Workshops
Additional Resources
Research Ethics Review Committee (ERC)
WHO strategy on research for health

Published: 7.2.2012

Edit this page
Email this page
Print

GRC Open Clinics
Open to anyone with questions about guidelines and the development process. They are held every Thursday. Click here to register

Guidelines Review Committee (GRC)

The Guidelines Review Committee (GRC) was established by Information Note 16/2007 to develop and implement procedures for guideline development that ensure that WHO guidelines are consistent with internationally accepted best practices, including the appropriate use of evidence. Learn more

Producing Guidelines

- The WHO Regulations
- The WHO Handbook for Guideline Development
- The GRADE Handbook
- Frequently Asked Questions
- Planning Clearance Form
- Executive Clearance Form

Checklists

- Initial Guideline Development
- Final Guideline Clearance
- Adjudications Assessment

Declaration of Interests

- Declaration of Interests for WHO Experts
- Guidelines for Declaration of Interests for WHO Experts
- Declaration of Interests Table

Latest Publications, Presentations and Podcasts

- GRC Annual Report 2010
- Systematic reviews of qualitative and other non-effectiveness studies - how they can inform guideline development within WHO
- Conflict of Interest: Taming the Beast, Lisa Bero (Podcast) (Slides)
- Can We Systematically Review Studies That Evaluate Complex Interventions? (PLoS)
- GRC Annual Report 2008
- Clinical experts or methodologists to write clinical guidelines? (The Lancet)
- Journal of Epidemiology GRADE series

More additional resources

GRC Meetings
Next submission deadline for proposals

Please submit Red Books to office 4018.

Contact us
For queries or to request more information, please send us an email.

GRCinfo@who.int

GRC Members only
Access the SharePoint

HQ staff now need to put "wims\" in front of their username when logging in.

© World Health Organization 2012. All rights reserved.

All intellectual property rights in the WHO Intranet are vested in WHO. The content of the WHO Intranet is intended for the internal use of WHO staff, and should not be disclosed to persons outside the Organization without permission.

Национальный Конгресс II Ассоциации ФТизиатров

Обзоры фактических данных

Группы специалистов, работающие на базе ведущих академических центров, провели оценку существующих фактических данных для получения ответов на возникающие вопросы, используя для этого:

- Систематические обзоры литературы (согласно руководству Кохрейн);

-мета-анализ индивидуальных данных пациентов;

-имитации с применением моделирования;

-анализ экономической эффективности.

Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Фактические данные, лежащие в основе рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ

Мета-анализ индивидуальных данных больных МЛУ-ТБ по >9000 субъектам из 32 опубликованных неэкспериментальных исследований (ни одно из которых не было рандомизированным контролируемым исследованием)

Систематическая ошибка вследствие использования определенных лекарственных препаратов у более тяжелых больных, неполного установления рецидива, недостаточного представительства некоторых географических регионов и недостающих данных по некоторым рассмотренным переменным.

В ответ на ограничения были сделаны корректировки.

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Качество свидетельства и определений

Качество	Определение
Высокое	Дополнительное исследование вряд ли изменит нашу уверенность в оценке эффекта
Среднее	Дальнейшее исследование, вероятно, будет иметь важное воздействие на нашу веру оценки эффекта и может изменить оценку
Низкое	Дальнейшее исследование, очень вероятно, будет иметь важное воздействие на нашу веру в оценке эффекта и, вероятно, изменит оценку
Очень низкое	Любая оценка эффекта очень неуверенная

Национальной Ассоциации Физиатров

Последствия уровня градации рекомендаций для разных пользователей

Качество доказательства	Высокое качество	Низкое качество доказательства
Для лиц принимающих решение (включая менеджеров НПТ)	Рекомендация должна безусловно учитываться при определении политики в области борьбы с ТБ	Рекомендация принимается во внимание при определении политики в области борьбы с ТБ после ее детального обсуждения
Для пациентов	Большинство пациентов должны следовать рекомендации	
Для медицинских работников	Большинству пациентов следует назначать лечение в соответствие с данной рекомендацией. Следование данной рекомендации является необходимым условием обеспечения качественной медицинской помощи	В рекомендуемый курс лечения можно вносить поправки с учетом возможности и применимости данной рекомендации на практике.

Адаптировано из Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008, 336(7652):1049–1051

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Eur Respir J 2011; 38: 516–528
DOI: 10.1183/09031936.00078611

WHO GUIDELINES

WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update

D. Falzon, E. Jaramillo, H.J. Schünemann, M. Arentz, M. Bauer, J. Bayona, L. Blanc, J.A. Caminero, C.L. Daley, C. Duncombe, C. Fitzpatrick, A. Gebhard, H. Getahun, M. Henkens, T.H. Holtz, J. Keravec, S. Keshavjee, A.J. Khan, R. Kuliev, V. Leimane, C. Lienhardt, C. Lu, A. Marlandyshev, G.B. Migliori, F. Mirzayev, C.D. Mitnick, P. Nunn, G. Nwagboniwe, O. Oxlade, D. Palmero, P. Pavlinac, M.L. Quelapio, M.C. Raviglione, M.L. Rich, S. Royce, S. Rüsch-Gerdes, A. Salakaia, R. Sarin, D. Sculier, F. Varaine, M. Vitoria, J.L. Walson, F. Wares, K. Weyer, R.A. White and M. Zignol

ABSTRACT: The production of guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (TB) fits the mandate of the World Health Organization (WHO) to support countries in the reinforcement of patient care.

WHO commissioned external reviews to summarise evidence on priority questions regarding case-finding, treatment regimens for multidrug-resistant TB (MDR-TB), monitoring the response to MDR-TB treatment, and models of care. A multidisciplinary expert panel used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to develop recommendations.

The recommendations support the wider use of rapid drug susceptibility testing for isoniazid and rifampicin or rifampicin alone using molecular techniques. Monitoring by sputum culture is important for early detection of failure during treatment. Regimens lasting ≥20 months and containing pyrazinamide, a fluoroquinolone, a second-line injectable drug, ethionamide (or prothionamide), and either cycloserine or *p*-aminosalicylic acid are recommended. The guidelines promote the early use of antiretroviral agents for TB patients with HIV on second-line drug regimens. Systems that primarily employ ambulatory models of care are recommended over others based mainly on hospitalisation.

Scientific and medical associations should promote the recommendations among practitioners and public health decision makers involved in MDR-TB care. Controlled trials are needed to improve the quality of existing evidence, particularly on the optimal composition and duration of MDR-TB treatment regimens.

KEYWORDS: Ambulatory care facilities, diagnosis, drug therapy, guideline, multidrug-resistant tuberculosis

AFFILIATIONS
For author affiliation details, please refer to the Acknowledgments section.

CORRESPONDENCE
D. Falzon
Stop TB Dept
World Health Organisation
20
Av. Appia
CH-1211 Geneva 27
Switzerland
E-mail: falzond@who.int

Received:
May 01 2011
Accepted after revision:
June 11 2011

Национальная ассоциация фтизиатров
II конгресс

Рекомендация 1

Рекомендуется проведение быстрого тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к изониазиду и рифампицину или к одному рифампицину вместо традиционного тестирования или его отсутствия на момент постановки диагноза при условии наличия ресурсов (рекомендация, выполняемая при определенных условиях /фактические данные очень низкого качества)

Фактические данные: искусственное воспроизведение на основании моделирования

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Рекомендация 2

Для мониторинга больных МЛУ-ТБ во время лечения рекомендуется проводить исследование микроскопии мазка и посева вместо одной микроскопии мазка мокроты (рекомендация, выполняемая при определенных условиях / фактические данные очень низкого качества)

Фактические данные: индивидуальные данные больных и искусственное воспроизведение на основании моделирования.

Национальной Ассоциации Фтизиатров
II Конгресс

Рекомендации с 3 по 5

В лечении больных МЛУ-ТБ следует использовать фторхинолон (настоятельная рекомендация/ фактические данные очень низкого качества).

В лечении больных МЛУ-ТБ следует использовать более позднее, а не более ранее поколение фторхинолонов (рекомендация, выполняемая при определенных условиях / фактические данные очень низкого качества).

В лечении больных МЛУ-ТБ следует использовать этионамид (или протионамид) (настоятельная рекомендация/ фактические данные очень низкого качества).

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Рекомендации 6 и 7

При лечении больных МЛУ-ТБ на интенсивной фазе в схему следует включить четыре противотуберкулезных препарата с вероятной эффективностью (в том числе парентеральный препарат), а также пиразинамид (рекомендация, выполняемая при определенных условиях / фактические данные очень низкого качества).

II Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров

Рекомендации 6 и7

В лечении больных МЛУ-ТБ лекарственные схемы должны включать, как минимум, пиразинамид, фторхинолон, парентеральный препарат, этионамид (или протионамид), а также циклосерин или ПАСК (пара-аминосалициловая кислота), если циклосерин не может быть использован (рекомендация, выполняемая при определенных условиях/ фактические данные очень низкого качеств).

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

О рекомендациях с **3** по **7**

Фактические данные: мета-анализ индивидуальных данных >9000 больных МЛУ-ТБ из 32 опубликованных неэкспериментальных исследований, ни одно из которых не было рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ)

Систематическая ошибка возможна вследствие использования определенных лекарственных препаратов у более тяжелых больных, неполного установления рецидива, недостаточного представительства некоторых географических регионов и недостающих данных по некоторым рассмотренным переменным.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Рекомендации 8 и 9

В лечении больных МЛУ-ТБ для большинства пациентов рекомендуется проводить интенсивную фазу продолжительностью 8 месяцев, длительность этой фазы может меняться в соответствии с ответной реакцией больного на проводимую терапию (рекомендация, выполняемая при определенных условиях/ фактические данные очень низкого качеств).

Фактические данные: тот же мета-анализ индивидуальных данных больных МЛУ-ТБ, который использовался для получения ответов, возникающих при составлении схемы лечения (рекомендации с 3 по 7).

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Рекомендации 8 и 9

В лечении впервые диагностированных больных МЛУ-ТБ (т.е. ранее не лечившихся от МЛУ-ТБ) для большинства пациентов предлагается проводить терапию общей продолжительностью в 20 месяцев. Продолжительность лечения может меняться в зависимости от ответной реакции больного на проводимую терапию (рекомендация, выполняемая при определенных условиях ⊕ / фактические данные очень низкого качеств).

Фактические данные: тот же мета-анализ индивидуальных данных больных МЛУ-ТБ, который использовался для получения ответов, возникающих при составлении схемы лечения (рекомендации с 3 по 7)

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Рекомендация 10

Проведение антиретровирусной терапии рекомендовано всем больным с ВИЧ и лекарственно-устойчивым ТБ, которым требуются противотуберкулезные препараты второго ряда, вне зависимости от уровня клеток CD4. Начинать АРВ рекомендуется как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала лечения ТБ (настоятельная рекомендация / очень низкое качество фактических данных).

- фактические данные из 10 неэкспериментальных исследований результатов лечения, при котором антиретровирусная терапия (АРТ) и лечение ТБ проводились одновременно.

Национальный конгресс Ассоциации фтизиатров

Рекомендация 11

Больные МЛУ-ТБ должны лечиться с привлечением, главным образом, амбулаторной помощи, а не с использованием моделей, основанных преимущественно на госпитализации (рекомендация, выполняемая при определенных условиях/ фактические данные очень низкого качества)

Фактические данные : экономическая эффективность, смоделированная для всех возможных стран с использованием вероятностного анализа реальных данных из четырех стран (Перу, Филиппины, Российская Федерация [Томск] Эстония). Данные не были получены от рандомизированных контролируемых испытаний.

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Pharmacoeconomics 2012; doi: 10.2165/11595360-000
1170-7690/12/0000-0

© 2012 Adis Data Information BV. All rig

A Systematic Review of the Cost and Cost Effectiveness of Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis

Christopher Fitzpatrick and *Katherine Floyd*

Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Abstract

Background: Around 0.4 million cases of multidrug-resistant tubercul (MDR-TB) occur each year. Only a small fraction of these cases are tre according to international guidelines. Evidence relevant to decisions al whether to scale-up treatment for MDR-TB includes cost and cost-effective data. Up to 2010, no systematic review of this evidence has been available.

Objective: Our objective was to conduct a systematic review of the cost cost effectiveness of treatment for MDR-TB and synthesize the available e

Methods: We searched for papers published or prepared for publicatio peer-review journals and grey literature using search terms in five langua English, French, Portuguese, Russian and Spanish. From an initial set of studies, four were included, from Peru, the Philippines, Estonia and To Oblast in the Russian Federation. Results on costs, effectiveness and effectiveness were extracted. Assessment of the quality of each econ evaluation was guided by two existing checklists around which there is b consensus. Costs were adjusted to a common year of value (2005) to rem distortions caused by inflation, and calculated in two common curren $US and international dollars (I$), to standardize for purchasing power pa

Data from the four identified studies were then synthesized using prob listic sensitivity analysis, to appraise the likely cost and cost effectivene MDR-TB treatment in other settings, relative to WHO benchmarks for as ing whether or not an intervention is cost effective. Best estimates are prov as means, with 5th and 95th percentiles of the distributions.

Results: The cost per patient for MDR-TB treatment in Estonia, Peru Philippines and Tomsk was $US10 880, $US2423, $US3613 and $US14 respectively. Best estimates of the cost per disability-adjusted life-year (DA averted were $US598 (I$960), $US163 (I$291), $US143 (I$255) and $US (I$1059), respectively. The main influences on costs were (i) the model of chosen (the extent to which hospitalization or ambulatory care were r upon) and (ii) the second-line drugs included in the treatment regimen. W extrapolated to other settings, the best estimate of the cost of treatment va from $US3401 to $US195 078, depending on the region and model of

Am. J. Trop. Med. Hyg., 86(2), 2012, pp. 271–280
doi:10.4269/ajtmh.11-0008
Copyright © 2012 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Review Article: A Systematic Review of the Effectiveness of Hospital- and Ambulatory-Based Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis

Amal Bassili,* Christopher Fitzpatrick, Ejaz Qadeer, Razia Fatima, Katherine Floyd, and Ernesto Jaramillo

Stop Tuberculosis Unit, World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt; Stop Tuberculosis, World Health Organization, Geneva, Switzerland; National Tuberculosis Control Programme, Ministry of Health, Pakistan

Abstract. A systematic review of the literature was conducted on the effectiveness of MDR-TB management. A meta-analysis of treatment outcomes of patients treated in hospitals versus ambulatory-based models was performed in accordance with PRISMA guidelines. The pooled treatment success rate was 66.4% (95% confidence interval [CI] 61.4–71.1%), with no statistical difference between ambulatory (65.5%; 55.1–74.6%) and hospital-based models (66.7%; 61.0–72.0%). The pooled death rate was 10.4% (6.3–16.5%), the pooled treatment failure rate was 9.5% (7.3–12.4%), and the defaulter rate was 14.3% (10.5–19.1%). None of the differences between the two models were statistically significant for any of the outcomes considered. This work improves the quality of the evidence available supporting the World Health Organizations (WHO) recommendation that patients be treated using mainly ambulatory care, conditional on infection control measures in the home and clinic, clinical condition of the patient, availability of treatment support to facilitate adherence to treatment, and provisions for backup facility to manage patients who need inpatient treatment care.

BACKGROUND

There are 150,000 people thought to have died of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in 2008 alone[1]; the prevalence of MDR-TB was estimated at 650,000 cases globally in 2010.[1] Less than 5% of TB patients were tested for MDR-TB in 2010, and only 16% (46,000) of the 290,000 cases of MDR-TB that should have been tested and found among notified TB patients in 2010 were actually enrolled in treatment.

The main barriers to rapidly expanding access to diagnosis and treatment of MDR-TB in the health care system include, among others: the lack of quality assurance in laboratories for culture and drug susceptibility testing; the limited availability of quality assurance second-line anti-TB drugs, which remain a high cost; the unregulated use of anti-TB drugs in the private sector; and the limited human resources available to deliver treatment and care during the 2 years of therapy.[2] An additional barrier is the policy used in many countries of hospitalizing patients for delivery of the intensive phase of treatment (usually lasting at least 6 months), which increases costs and creates long waiting lists caused by the absence of enough hospital bed capacity.

The rationale often presented by national TB control programs for this policy is that direct observation of treatment and proper management of adverse drug reactions during hospitalization results in better treatment outcomes than ambulatory management during the full course of treatment.

A recent systematic review of the cost-effectiveness of ambulatory versus hospital-based management of MDR-TB shows there is no significant difference in treatment outcomes, the ambulatory model of care is a much lower cost and, therefore, of greater cost-effectiveness.[3] That review was, however, limited to three economic evaluations undertaken in four settings.

This systematic review summarizes evidence on the effectiveness of the ambulatory as compared with hospital-based management of the intensive phase of MDR-TB treatment from a wider range of settings. It is expected that the findings of the review will be used to inform policies that contribute to more rapid access of patients to health services for MDR-TB.

METHODS

A systematic review and meta-analysis were performed in accordance with PRISMA guidelines.[4]

Systematic review. An exhaustive search of primary studies in databases was carried out using the key words: MDR-TB AND management. We have initially used the terms "chemotherapy" and "treatment" but we have obtained a large number of studies that were mostly clinically oriented. On the other hand, the term "management" has narrowed the search to those applying programmatic management of drug-resistant tuberculosis (PMDT). Therefore, we preferred to use the term "management" in addition to "chemotherapy" or "treatment" to retrieve a larger number of studies that fulfill the inclusion criteria.

The following databases were searched: Pubmed (Medline), National Library of Medicine (NLM) Gateway, Drug Abuse Resistance Education (DARE) Database, Cochrane Controlled Trial Register, Scopus Database, and Excerpta Medica Database (EMBASE).

These databases contain articles in languages other than English but not grey literature[5]; some country experiences might have been missed by restricting the search to peer-reviewed journals.

All citations were exported into the reference manager software, "Endnote: www.EndNote.com" to keep track of citations and those that were excluded and why. The accumulated citations were then reviewed and screened.

Study selection. Population, Intervention, Comparison, and Outcome (PICO) characteristics used for study selection were the following: MDR-TB cases, receiving chemotherapy with or without surgery, hospital- or ambulatory-based treatment, and with treatment outcomes as defined below. Chemotherapy could be provided according to either a hospital-based or ambulatory-based management model, and according to either an individualized or standardized treatment strategy.

All patients diagnosed with MDR-TB were diagnosed by external quality-assured laboratories. For only two,[6,7] it was not possible to obtain a response from the contacted authors to confirm that diagnosis was quality assured.

* Address correspondence to Amal Bassili, Regional Office of the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt 7608. E-mail: bassilia@emro.who.int

Наукова публікація кафедри ОПТ ЛКФ НМУ

Рекомендация ВОЗ **2013** г. в отношении лечения особых случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ

- **Бедаквилин** может быть назначен, если нельзя построить лекарственную схему, основанную на четырех эффективных препаратах из-за:
  - устойчивости in vitro к фторхинолонам или инъекционным препаратам;
  - известных побочных реакций на лекарственные препараты, плохой переносимости или противопоказаний .

  Предупреждение:
  - Не добавлять только один бедаквилин к неэффективной схеме.
  - Следует строго соблюдать дозировку и продолжительность лечения.

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Временные руководящие указания ВОЗ по использованию бедаквилина

1. Лечение при строгом мониторинге.

2. Надлежащий отбор пациентов.

3. Документально подтвержденное информированное согласие пациента.

4. Планирование лечения на основании рекомендаций ВОЗ.

5.Активный фармакологический надзор для мониторинга безопасности.

- *Выпущены в июне 2013 г.*
- *Обновление: 2015 г. или ранее, если потребуется*

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Выражение благодарности

ВОЗ/ШК
Léopold Blanc, Chris Duncombe, Dennis Falzon, Christopher Fitzpatrick, Katherine Floyd, Haileyesus Getahun Malgorzata Grzemska, Christian Gunneberg, Ernesto Jaramillo, Christian Lienhardt, Fuad Mirzayev, Paul Nunn, Mario C. Raviglione, Delphine Sculier, Marco Antonio de Avila Vitoria, Fraser Wares, Karin Weyer, Matteo Zignol

Группа по разработке рекомендаций
Jaime Bayona, José A. Caminero, Charles L. Daley, Agnes Gebhard, Myriam Henkens, Timothy H. Holtz, Joël Keravec, Salmaan Keshavjee, Aamir J. Khan, Vaira Leimane, Andrey Mariandyshev, Carole D. Mitnick, Gloria Nwagboniwe, Domingo Palmero, Ma. Imelda Quelapio, Michael L. Rich, Sarah Royce, Sabine Rüsch-Gerdes, Archil Salakaia, Rohit Sarin, Holger Schünemann, Elena Skachkova, Francis Varaine

Группа внешней оценки
Samiha Baghdadi, Mercedes Becerra, Vineet Bhatia, Masoud Dara, Mirtha del Granado, Reuben Granich, Lindiwe Mvusi, Nani Nair, Norbert Ndjeka, Wilfred A.C Nkhoma, Katsunori Osuga, Hendrik Simon Schaaf, Catharina van Weezenbeek, Irina Vasilyeva, Wang Xie Xiu, Richard Zaleskis

Группы оценки фактических данных
Harvard University, US - Chunling Lu, Carole D. Mitnick, Richard A. White
McGill University, Canada - Melissa Bauer, Richard (Dick) Menzies, Olivia Oxlade
University of California (San Francisco), US - Gail Kennedy, George Rutherford, Karen Steingart
University of Washington, US - Matthew Arentz, David Horne, Patricia Pavlinac, Judd L. Walson

Консультант
Patricia Whyte

Национальный Конгресс Ассоциации Фтизиатров

Tuberculosis
Currents concept
Review article

- New England journal of Medicine 368:8, February 21, 2013

- Alimuddin Zumla, Mario Raviglione, Richard Hafner, Fordham von Reyn

Национальной Ассоциации Фтизиатров

MDR/XDR TB Treatment

Drug	Description	Comments
Linezolid	Basic XDR TB treatment	Oxazolidinone - 4 months conversion, high risk peripheral neuropathy, oculus neuropathy
Bedaquiline (TMC 207)	Background therapy for multidrug-resistant disease plus Bedaquiline	Mycobavterial ATP synthase ingibitor shown to improve sputum conversion within 8 weeks; also to be studied in new regimens for drug sensitive tuberculosis
Delamanid (OPC-67683)	Basic MDR treatment	Nitroimidazole – for replacing of the M.tb – inhibitor of mycolic acid synthesis,conversion 8 weeks
PA-824	PA-824+Mfx+Z treatment ST and MDR TB	Nitroimidazole –for non replacing of the M.tb, generation of highly reactive nitrogen radicals, high bactericidal activation to 14 days
Sutezolid AZD 5847	2 b phase	Analog Lzd more high activity

Национальной Ассоциации Фтизиатров II Конгресс

Status of Selected Trials of Tuberculosis treatment

Trial of Investigational Drug	Description	Comments
REMox	Standard 6 mo vs. 4-mo regimens including moxifloxacin	Results in 2014 have potential to shorten standard therapy to 4 mo
OFLOTUB III	Standard 6 mo vs. 4-mo regimens including gatifloxacin	Results by mid-2013 have potential to shorten standard therapy to 4 mo
RIFAQUIN	Two experimental groups in which moxifloxacin is substituted for ethambutol for 2 mo, followed by moxifloxacin plus rifapentine twice weekly for 2 mo or moxifloxacin plus rifapentine weekly for 4 mo	Result expected by mid-2013
Multiple trials	Increased doses of rifampin and rifapentine	Higher doses of rifamycins may permit shorter regimens with standard drugs

Национальный Конгресс Ассоциации Фтизиатров

- Thank you for the attention

II Конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров