



Научно-практическая конференция
«Новые возможности химиотерапии в лечении
туберкулеза с множественной лекарственной
устойчивостью возбудителя»

Туберкулёз у взрослых.
Клинические рекомендации 2022 г.:
место деламанида в лечении
рифампицин-устойчивого туберкулёза

*24 июня 2022 г.
г. Новосибирск*

Зими́на Вера Николаевна

*Профессор кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии*

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».

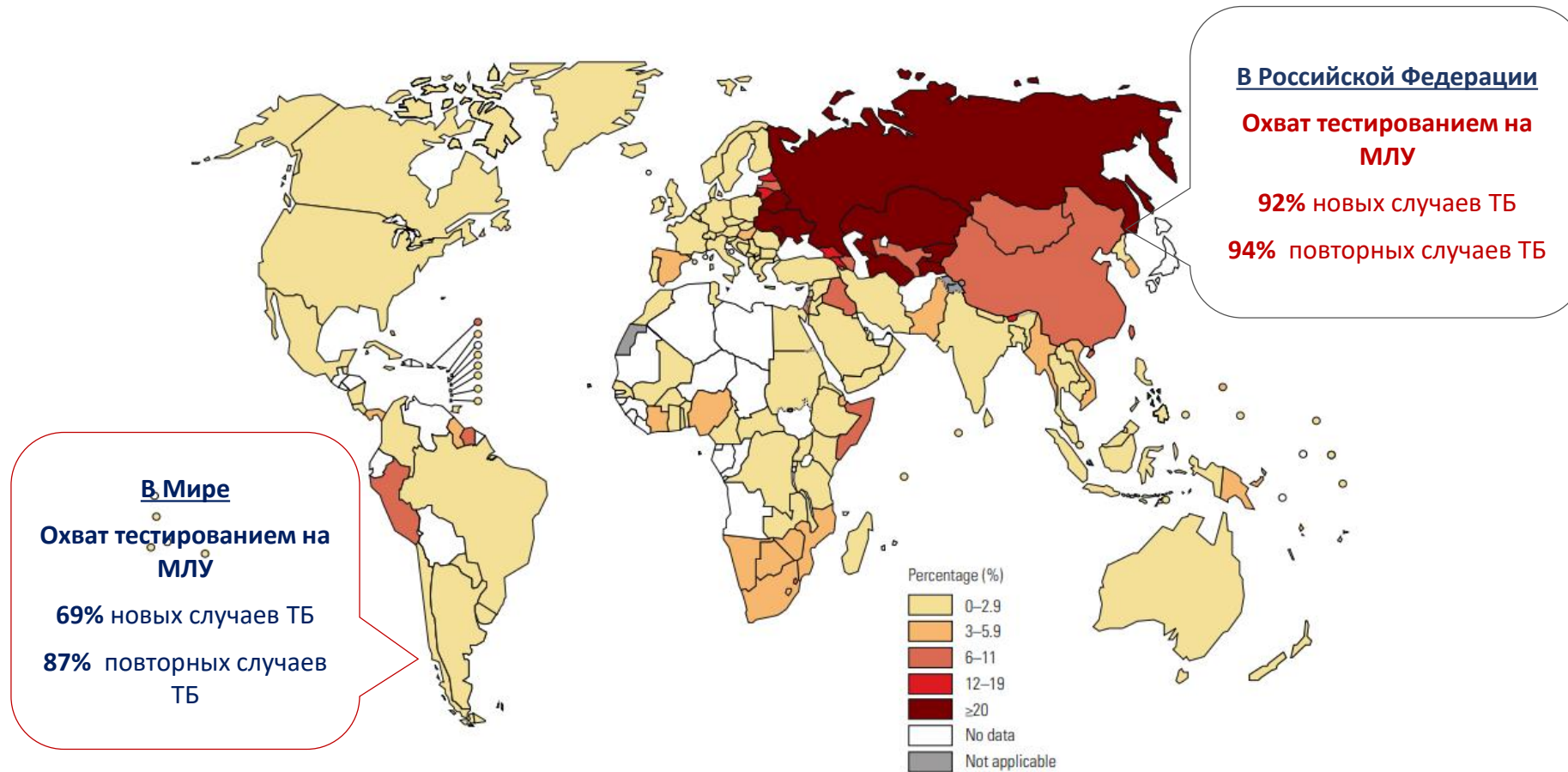
АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

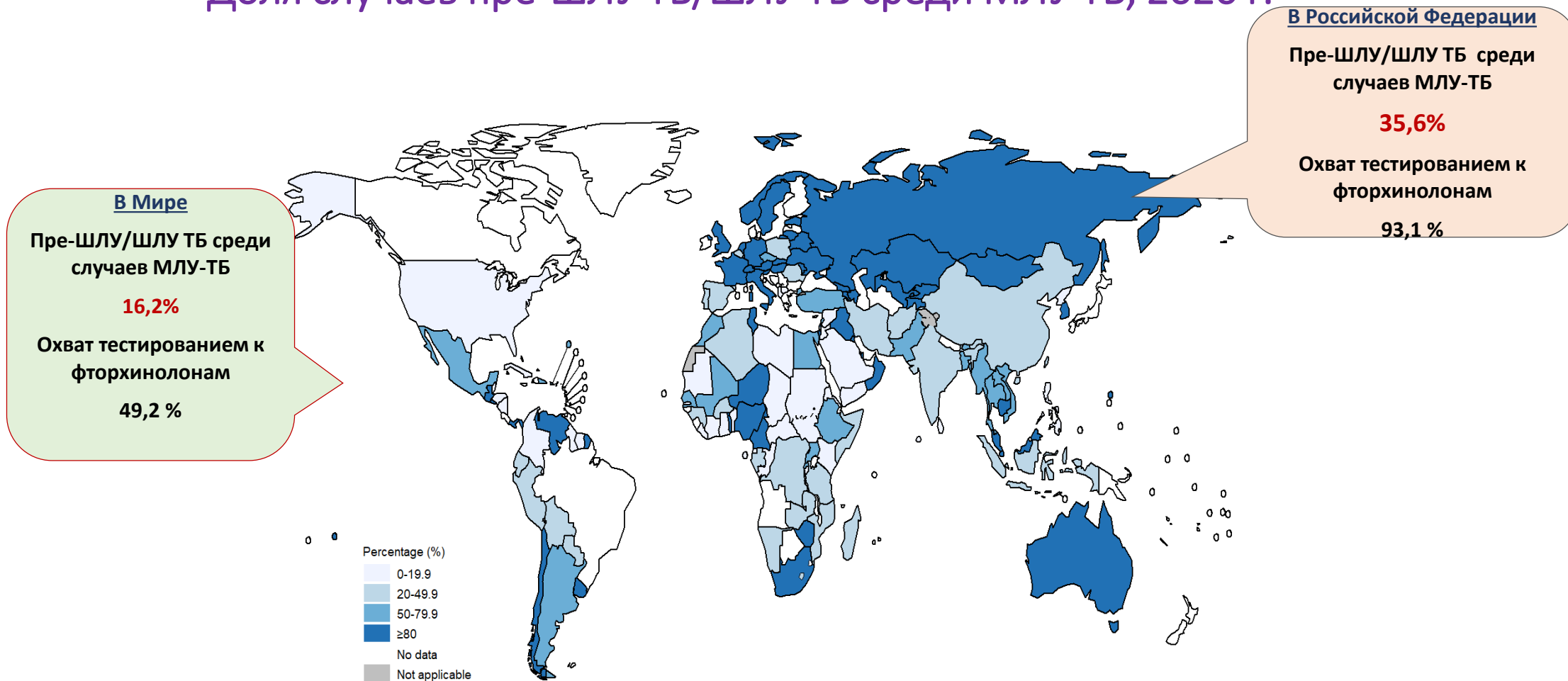
Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».

Доля пациентов с МЛУ ТБ/РУ ТБ среди впервые выявленных больных туберкулезом



* Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2005 to 2020. Model-based estimates for countries without data are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

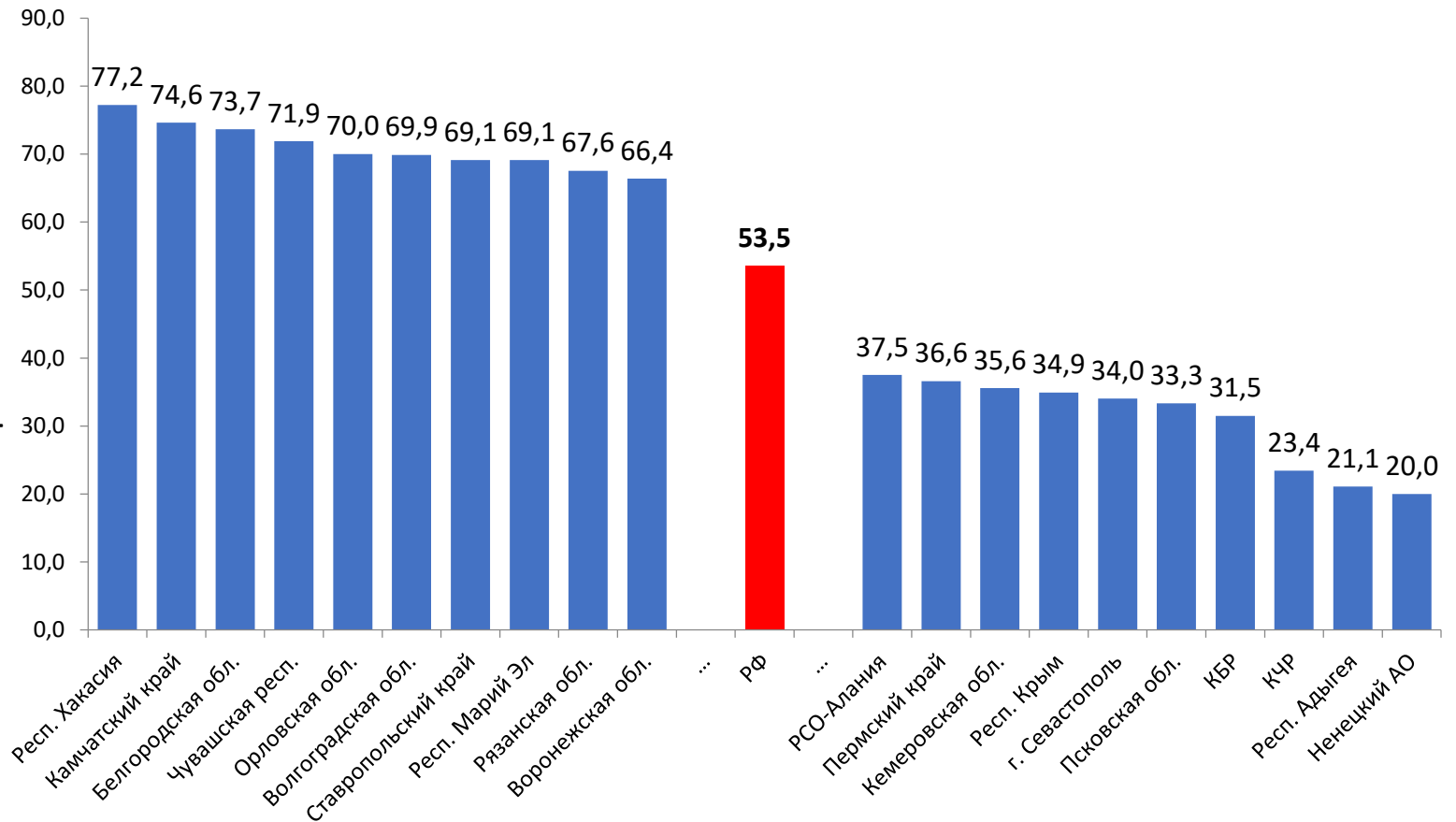
Доля случаев пре-ШЛУ ТБ/ШЛУ ТБ среди МЛУ ТБ, 2020 г.



Эффективность лечения больных МЛУ ТБ в РФ 2020 г. (когорта 2018 г.)

Мировые индикаторы эффективности лечения ТБ

- Эффективность лечения больных ТБ – **не менее 85%***
- Эффективность лечения больных МЛУ ТБ – **не менее 75%**



Клинические рекомендации

Туберкулез у взрослых

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: A15-A19

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2022

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»
- Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»

[Рубрикатор КР \(https://cr.minzdrav.gov.ru/\)](https://cr.minzdrav.gov.ru/)

**4 марта 2022 г. опубликованы
новые клинические
рекомендации (КР),
регламентирующие терапию
туберкулеза у взрослых**

Новые определения лекарственной устойчивости МБТ (ВОЗ; РОФ, МЗ РФ)

01

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

02

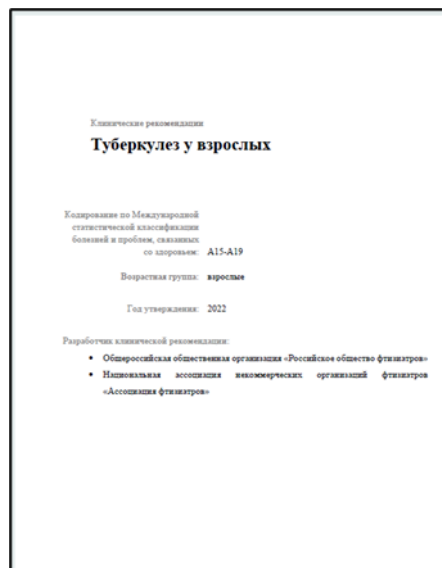
Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону.

03

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину.

В ряде субъектов РФ не определяется устойчивость к бедаквилину и линезолиду

Препараты, рекомендуемые РОФ для терапии МЛУ ТБ



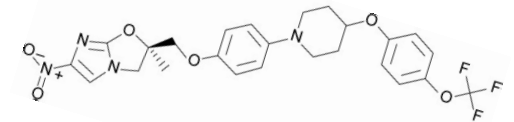
*ВОЗ рекомендует деление препаратов для лечения туберкулеза с устойчивостью МБТ к рифампицину** и изониазиду** (или только рифампицину** на 3 группы в зависимости от соотношения их пользы и вреда:*

- Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин** и #моксифлоксацин**), бедаквилин** и линезолид** сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний;*
- Группа В: циклосерин** или теризидон***
- Группа С: в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В. Препараты в группе С отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда. К группе С относятся: этамбутол**, деламанид**, пиразинамид**, #имипенем + [циластатин]**, #меропенем**, #амикацин**, стрептомицин**, протионамид**, этионамид**, аминосалициловая кислота**.*

Деламанид – новый противотуберкулезный препарат в лечении МЛУ-ТБ, включен в перечень ЖНВЛП с декабря 2021 г.

- Dlm – международная аббревиатура препарата
- Дельтиба – торговое название
- Otsuka – японская компания-производитель Деламанида

- Деламанид относится к дигидронитроимидазолам - новому классу противотуберкулезных препаратов
- Включен ВОЗ в перечень основных лекарственных противотуберкулезных средств в 2015 г.
- Зарегистрирован в РФ в 2020 г., с 2021 г включен в список ЖНВЛП



ДЕЛАМАНИД – БАЗОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

01

Механизм действия – таргетное действие на МБТ посредством ингибирования синтеза миколовых кислот клеточной стенки микроба.

02

Обладает **бактерицидным и стерилизующим эффектом**, подобным эталонному препарату рифампицину, против МБТ. Действует как на быстро размножающиеся, так и дремлющие популяции возбудителя.

03

Деламамид - пролекарство, требующее активации системой F420.

04

Пероральная биодоступность деламамиды **увеличивается примерно в 2,7 раз** при приеме во время еды.

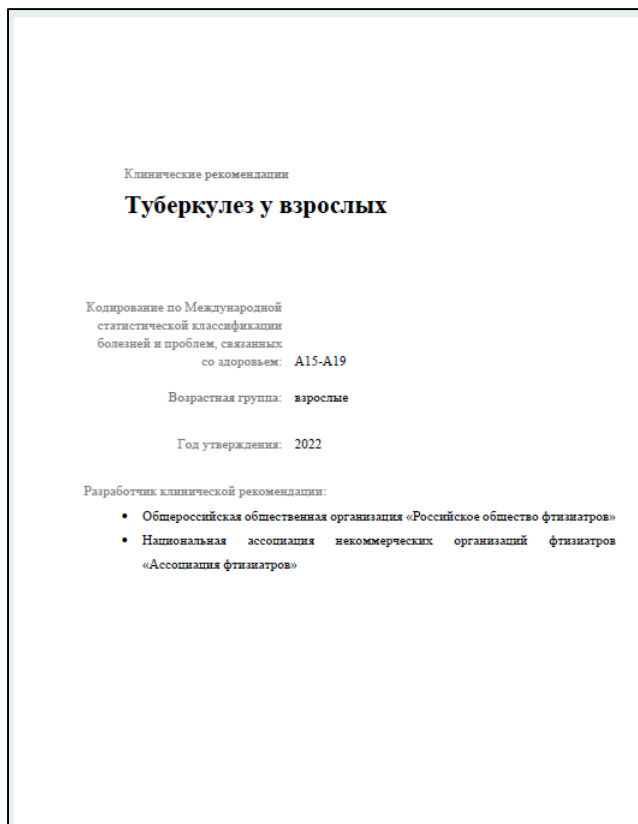
05

Деламамид в высокой степени **связывается** со всеми белками плазмы ($\geq 99,5\%$).

06

Период полувыведения деламамиды из плазмы **составляет 30-38 часов**, выводится преимущественно с калом, с мочой выделяется не более 5% препарата

Показания для назначения деламаида в лечении R-у туберкулеза

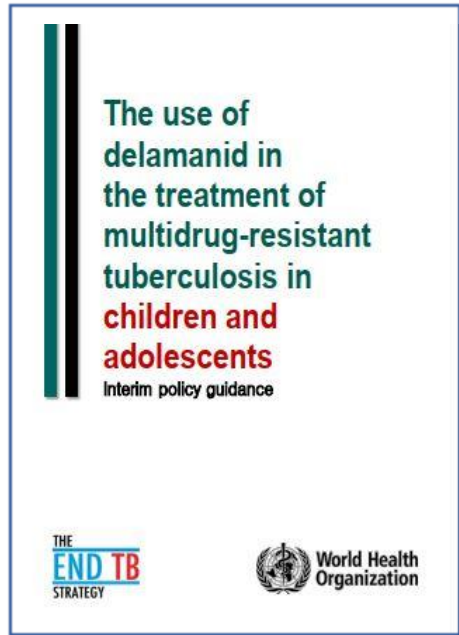


Деламаид в качестве препарата группы С применяется у взрослых в течение 6 месяцев в дозе 100 мг x2 раза в сутки.

* По решению ВК по жизненным показаниям длительность лечения может быть увеличена.

** назначение деламаида у детей в рамках-off label.

Применение деламаида у детей по рекомендации ВОЗ



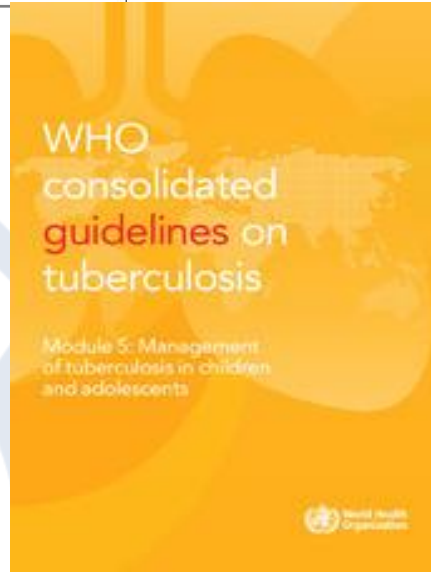
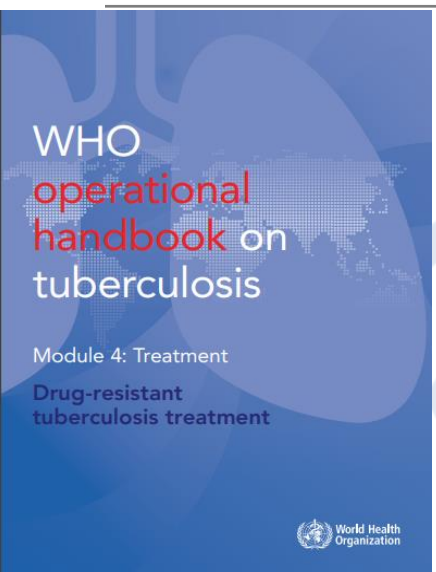
2014 – промежуточные рекомендации по клиническому применению

2016 – рекомендации по лечению детей и подростков

2018 – включение деламаида в группу С для терапии МЛУ

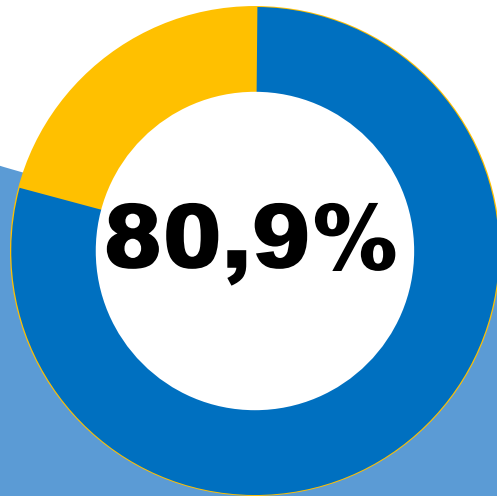
2020 – разрешение детям с 3 лет, комбинации с бедаквилином, взрослым в длинных режимах

2022 – разрешение детям от 0 лет, разработка новой лекарственной формы

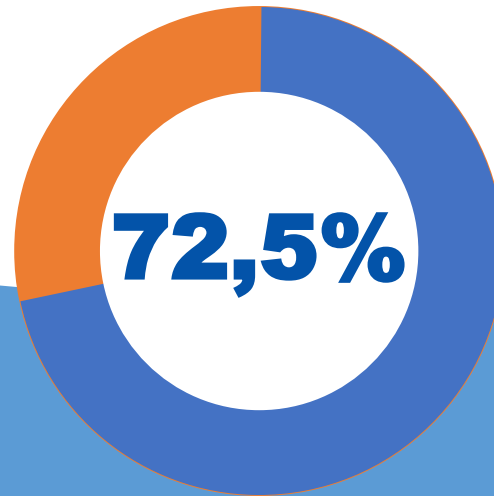


ДЕЛАМАНИД и МЛУ-ТБ: систематический обзор и метаанализ

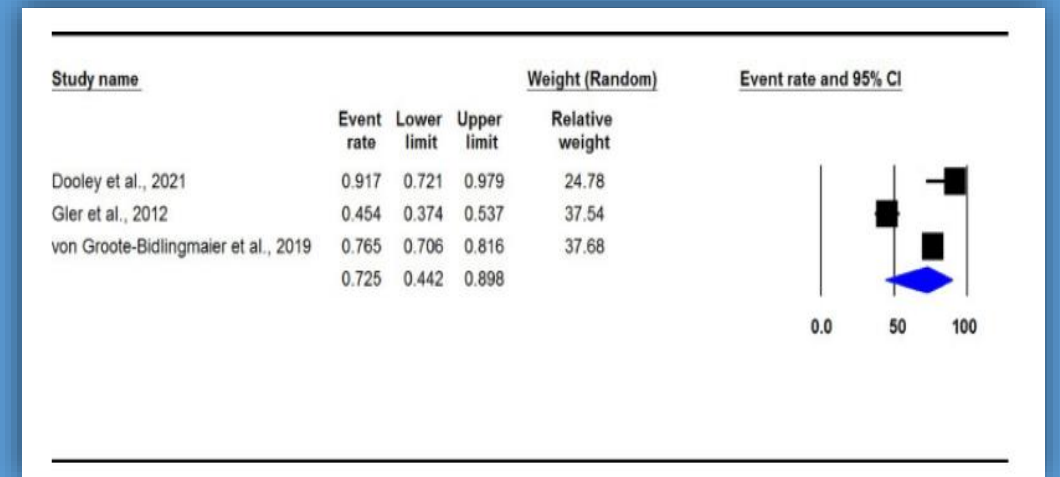
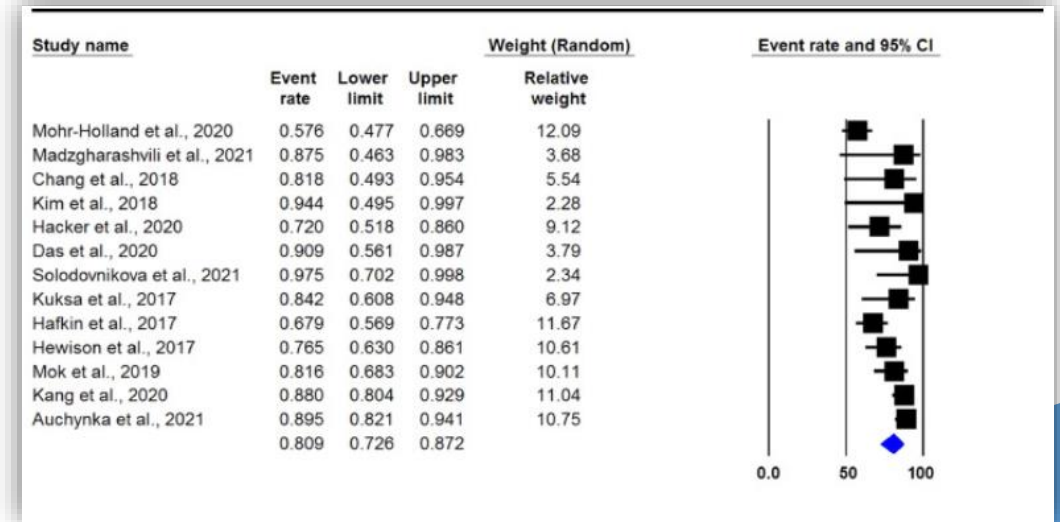
Общая суммарная доля успешного
лечения режимами, содержащими ДЛМ



**В наблюдательных
исследованиях
(95% ДИ 72,6–87,2)**



**В экспериментальных
исследованиях
(95% ДИ 44,2–89,8)**



Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» (РОФ, МЗ РФ, 2022 гг). Режимы химиотерапии

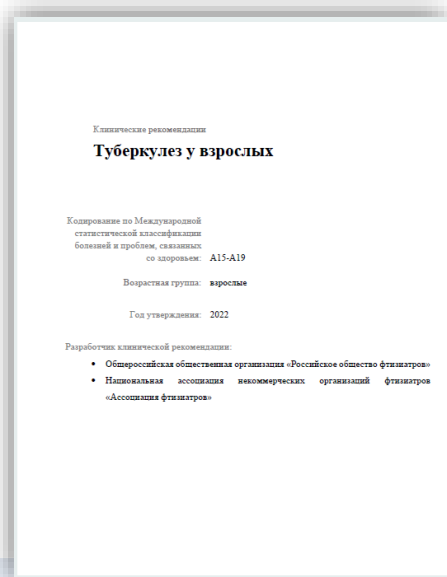
Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	2-3 H R/Rb Z E[S]	4 ¹ H R / 4H R/Rpt Z/5 ² H R/Rpt Z ⁵ 12 ³ H R/Rb/ 12 H R/Rb Z ⁵ 6 ⁴ H R/Rb/Rpt Z ⁵
Изониазид-резистентного туберкулеза	3 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/Am/Cm][Pto/Eto]	3-9 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/Am/Cm][Pto/Eto]
МЛУ туберкулеза	8 Lfx/Mfx/Sfx Bq* Lzd Cs/Trd + 1 препарат [Dlm] [E] [Z] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	12-18 Lfx/Mfx/Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
Пре-ШЛУ туберкулеза	8 Bq* Lzd Lfx (1,0)/Mfx/Sfx Cs/Trd + 2 препарата [Dlm] [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lzd Lfx (1,0)/Mfx Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
ШЛУ-туберкулеза	8 Bq* или Lzd Cs/Trd Dlm + 2 препарата [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Cs/Trd + 2 препарата [Lzd] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]

*Bq назначается на 6 месяцев

H - изониазид**, R - рифампицин**, Rb - рифабутин**, Z - пипразинамид**, E - этамбутол**, S – стрептомицин**, Km - канамицин**, Am - #амикацин**, Cm - капуреоминцин**, Lfx - левофлоксацин**, Mfx - #моксифлоксацин**, Sfx - спарфлоксацин**, Pto - протинамид**, Eto - этионамид**, Bq - бедаквилин**, Lzd - линезолид**, Dlm – деламанид, Imp - #имипенем+циластатин**, Mp - #меропенем**, Cs - циклосерин*, Trd - теризидон**, PAS - аминосалициловая кислота**, Tpp - тиоуреидоимнометилпиридиния перхлорат**.

Место деламанида в режимах лечения ТБ

МЛУ-ТБ – опционный компонент



Интенсивная фаза, мин 8 мес.

Fq

Bq*

Lzd

Cs/Trd

**+ 1 препарат из группы С [Dlm] [E]
[Z] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]**

Предпочтительно Dlm*!

- 1. Бактерицидное действие**
- 2. Низкий риск ЛУ**
- 3. Высокая безопасность**
- 4. Изучены лекарственные взаимодействия с АРТ**

Фаза продолжения, мин 12 мес

Fq

Lzd

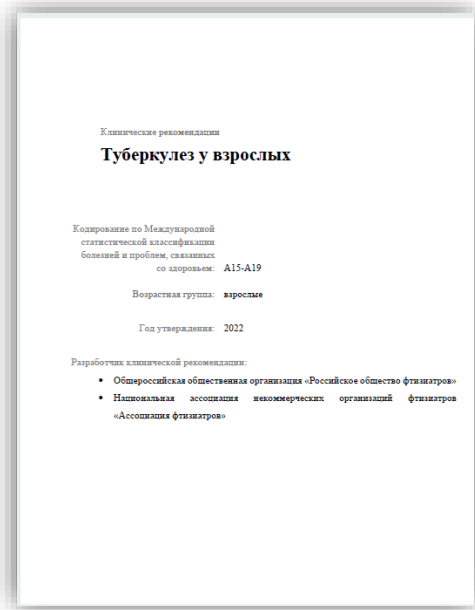
Cs/Trd

Плюс опционное назначение препаратов к которым сохранена ЛЧ возбудителя

[E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto] [PAS][Tpp] .

** Применение рекомендуется в течение 6 мес. По решению ВК по жизненным показаниям длительность лечения может быть увеличена.*

Место деламаида в режимах лечения ТБ пре-ШЛУ-ТБ – обязательный компонент



Рекомендуется в схемы режима пре-ШЛУ туберкулеза дополнительно включать **деламаид** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения.

Уровень убедительности рекомендаций **В**
(уровень достоверности доказательств 2)

Интенсивная фаза, мин 8 мес.

Bq*

Lzd

Fq (Lfx (1,0)/Mfx)

Cs/Trd

**+ 2 препарата [Dlm*] [E]
[Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto]
[PAS][Trp]**

Фаза продолжения, мин 12 мес

Fq (Lfx (1,0)/Mfx)

Lzd

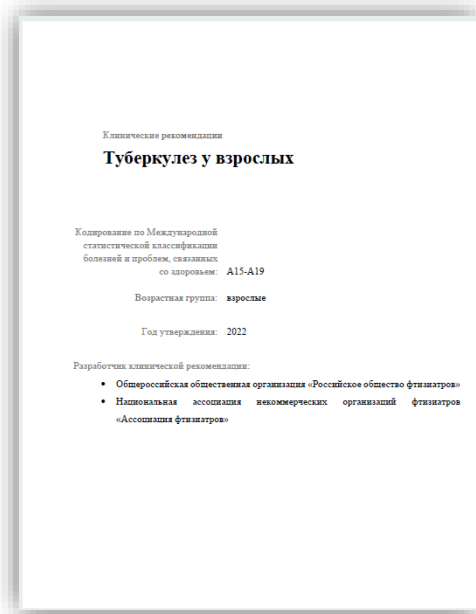
Cs/Trd

**Плюс опционное назначение препаратов к которым сохранена ЛЧ возбудителя
[E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Trp].**

** Применение рекомендуется в течение 6 мес. По решению ВК по жизненным показаниям длительность лечения может быть увеличена.*

Место деламаида в режимах лечения ТБ

ШЛУ-ТБ – обязательный компонент



Рекомендуется в схемы режима ШЛУ туберкулеза дополнительно включать **деламаид** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения.

Уровень убедительности рекомендаций **В**
(уровень достоверности доказательств 2)

Интенсивная фаза, мин 8 мес.

Bq*

Lzd

Cs/Trd

DIm*

**+ 2 препарата [E] [Cm/Km/Am] [Z]
[Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]**

Фаза продолжения, мин 12 мес

Cs/Trd

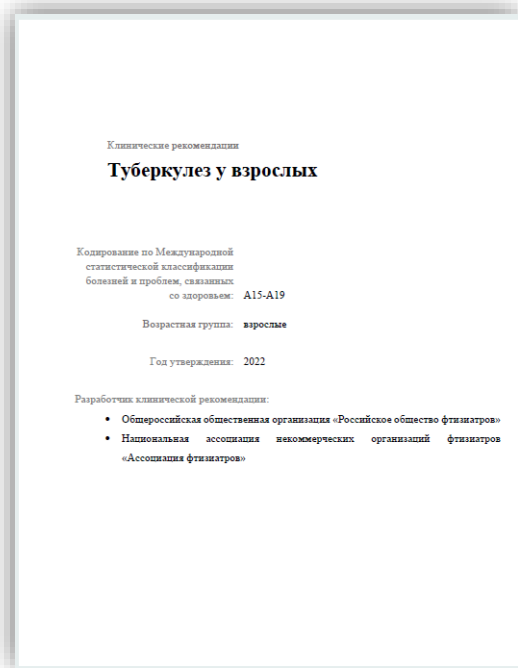
**+ 2 препарата опционно
[Lzd] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]**

** Применение рекомендуется в течение 6 мес. По решению ВК по жизненным показаниям длительность лечения может быть увеличена.*

Деламанид в особых ситуациях

КОГДА НАЗНАЧИТЬ АРТ БОЛЬНОМУ С ВИЧ-и/ТБ?

Рекомендации ВОЗ, РОФ (2021, 2022 гг.)



Как можно быстрее
(через 2-3 недели начала ПТТ)
вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов

Если туберкулез развился на фоне АРТ продолжаем и присоединяем *противотуберкулезную терапию*

Лекарственные взаимодействия АРТ с ПТП для лечения РУ-ТБ

	DTG	RAL	BIC/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TAF	EFV	DOR	ETV	RPV	DRV/r	ATV/r	LPV/r
бедаквилин	◆	◆	◆	■	■	◆	■	▲	■	■	■
деламанид	◆	◆	◆	■	▲	◆	◆	▲	■	■	■
линезолид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
моксифлоксацин	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	■	■	■	■

- ✗ Комбинация этих препаратов не рекомендуется
- Потенциальное взаимодействие – комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема
- ▲ Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности – комбинация этих препаратов возможна, постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема, вероятно, не потребуется
- ◆ Не ожидается клинически значимых взаимодействий

ПТП И ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Хорошее проникновение

+++

Изониазид
Пиразинамид
Этионамид/протионамид
Линезолид
Деламанид

Среднее проникновение

++

Рифампицин
Левифлоксацин
Моксифлоксацин

Низкое проникновение

+

Аминогликозиды
Этамбутол
Циклосерин/теризидон
ПАСК
Бедаквилин

Деламанид – концентрация в ЦСЖ низкая, но выше *MIC* против *МБТ*,
однако концентрация в веществе головного мозга в 5 раз выше чем в плазме

PMID: 20709598, 2010 г.

Sasahara K, Shimokawa Y, Hirao Y, Koyama N, Kitano K, Shibata M, Umehara K. Pharmacokinetics and Metabolism of Delamanid, a Novel Anti-Tuberculosis Drug, in Animals and Humans: Importance of Albumin Metabolism In Vivo. Drug Metab Dispos. 2015; 43(8):1267-1276. doi:10.1124/dmd.115.064527.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ



В исследованиях на животных было показано, что Деламамид обладает потенциальным тератогенным действием, вызывая **аномалии развития плода**.



Препарат также **содержится в грудном молоке**, где его пиковые концентрации были в 4 раза выше, чем в крови.



В связи с отсутствием доказательств безопасности, в настоящее время считается, что Деламамид **не должен быть использован** в период беременности или лактации.



**Благодарю за
внимание!**

<http://coinfection.net>