

Использование деламаида в лечении МЛУ ТБ

Франсис Варэн

MSF

Симпозиум по новым методам лечения и подходам к туберкулезу

Ереван - февраль, 2015 год



Новый противотуберкулезный препарат

- Производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола
- Механизм действия
 - Подавляет синтез клеточной стенки МТВ
 - Высокоактивен в отношении внутриклеточных МТВ в макрофагах
- Отсутствует перекрестная устойчивость с каким-либо противотуберкулезным препаратом
- Фармакология
 - Период полувыведения 38 часов
 - Метаболизируется ферментами цитохрома (СУРА4)
 - Метаболиты регулируются альбумином плазмы
- Может продлить интервал QT (означает увеличение до 14.4 мс, максимум на 8-ой неделе)
- Принадлежит к препаратам группы 5 s

Условно одобрен **EMA** в ноябре 2013 года

Дозировка и описание препарата

Описание препарата

50 мг таблетки в упаковках по 40 таблеток, покрытые пленочной оболочкой в алюминиевом блистере



Дозировка

- 100 мг по 2 раза в сутки (200 мг общая суточная доза) 7 дней в неделю в течение 24 недель
- Можно принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами
- Нужно принимать с легкой закуской

Промежуточное руководство ВОЗ*

Пациенты с МЛУ ТБ, для которых деламаид может иметь особое значение, это:

- Пациенты с дополнительной устойчивостью или непереносимостью к фторхинолонам или инъекционным препаратам и больные ШЛУ ТБ
- Пациенты с обширными поражениями или запущенным заболеванием
- Другие пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода

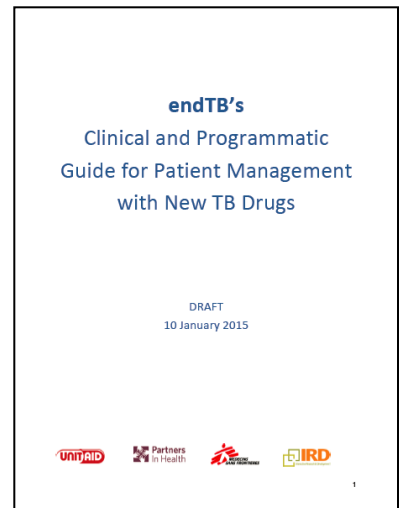
Использование препарата пациентами с внелегочным МЛУ ТБ может обсуждаться, экстраполируя данные больных легочным ТБ.

Условная рекомендация, очень слабая уверенность в оценках эффективности (как в случае с бедаквилином)

* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?ua=1&ua=1

Руководство endTB

- Показания/противопоказания
- Как построить схему?
- Как сделать выбор между бедаквилином и деламанидом?
- Мониторинг пациента



Показания

I. Пациенты, для которых невозможно построение схемы лечения с 4 препаратами второго ряда с вероятной эффективностью, в том числе с фторхинолонами и инъекционным препаратом

- a. ШЛУ ТБ (устойчивость к фторхинолонам и по крайней мере одному инъекционному препарату)
- b. Пред-ШЛУ ТБ (устойчивость к фторхинолонам или инъекционным препаратам)
- c. Пациенты, имеющие проблемы с двумя или более препаратами 4 группы (этионамид/протионамид, циклосерин, ПАС)
- d. Контакт с пациентом с профилем устойчивости a, b или c.
- e. Пациенты с непереносимостью препаратов для лечения МЛУ ТБ, необходимых для построения схемы лечения
- f. Пациенты с “неблагоприятным” исходом лечения по схеме для МЛУ ТБ в соответствии с определениями ВОЗ от 2013 года.

II. Другие пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода

- a. Пациенты с обширным или прогрессирующим заболеванием (множественные полости, двусторонние поражения, обширное повреждение паренхимы или множественные системные поражения)
- b. Пациенты с высокой вероятностью неблагоприятного исхода лечения или смерти (пациенты с низким индексом массы тела, ВИЧ, сахарным диабетом и т.д.)
- c. Пациенты, поступающие из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ ТБ, несмотря на хорошие программные условия (например, учреждения с опытом в лечении при устойчивости к препаратам второго ряда)

Противопоказания

Категорические

- Известная гиперчувствительность к препарату
- **Baseline** ЭКГ , показывающая QTcF > 500 мс (постоянно); или история синкопальных эпизодов, желудочковой аритмии или тяжелой ишемической болезни сердца
- Сывороточный альбумин < 2.8 g/dL
- Отказ пациента

Относительные

- Дети <18 лет
- Беременность или кормление грудью

Соблюдение осторожности

- При использовании с другими препаратами, удлиняющими QT (моксифлоксацин, клофазимин, лопинавир/ритонавир, ондансетрон)
- При использовании сильных индукторов или ингибиторов CYP4A
- Данных об использовании вместе с бедаквилином нет

Как построить схему лечения?

Создание схемы лечения

Выбирается инъекционный препарат

Группа 2.

Канамицин (или амикацин)

Капреомицин

Шаг 1.

Выбирается средство на основе ТЛЧ и истории лечения

Выбирается фторхинолон

Группа 3.

Левифлоксацин

Моксифлоксацин

Шаг 2.

Добавляются препараты нового поколения фторхинолонов. Если есть большая вероятность и документальное подтверждение устойчивости к офлоксацину, следует рассмотреть возможность использования бедаквилаина.

Добавляется как минимум 2 препарата группы 4

Группа 4.

Этионамид (или протеонамид)

Циклосерин

Пара-Аминосалициловая кислота

Шаг 3.

Добавляются препараты группы 4 до достижения по меньшей мере четырех противотуберкулезных препаратов второго ряда с наибольшей вероятностью эффективности (возможно, все три будут необходимы). Выбор основан на истории лечения и перечне побочных эффектов. ТЛЧ препаратов группы 4 не считается достаточно надежным для индивидуального составления схемы лечения.

Добавляется препарат группы 1

Группа 1. Пиразинамид

Шаг 4.

Пиразинамид обычно назначается за исключением случаев, если пациент не переносит пиразинамид или есть документальное подтверждение устойчивости к нему. Если данных об устойчивости нет, пиразинамид добавляется, даже если пациент ранее получал этот препарат.

Создание схемы лечения

STEP 5

Препараты 5 группы

Группа 5:

деламанид

бедаквилин

линезолид

клофазимин

имипенем/циластатин (плюс

амоксиклав/клавулановая

кислота)

высокодозированный

изониазид

амоксициллин/клавулановая

кислота

Добавляется бедаквилин или деламанид и другие препараты 5 группы, по необходимости, с тем чтобы в результате иметь как минимум 4. (предпочтительнее 5) препарата второго ряда с наиболее вероятной эффективностью.

. Бедаквилин или деламанид препараты 5 группы. Затем добавляется линезолид, клофазимин и имипенем/циластатин (в этом же порядке).

. Высокая доза изониазида никогда не считается основным препаратом.

. Общее количество препаратов группы зависит от количества препаратов 4 группы, которые считаются эффективными.

Деламанид можно добавлять в схему лечения больных с высоким риском неблагоприятного исхода лечения.

**Как сделать выбор между бедаквилином
и деламанидом?**

Факторы, которые необходимо учесть

- В настоящее время в лечении ШЛУ ТБ больше опыта с использованием бедаквилина, чем деламанида
- Длительный период полувыведения бедаквилина (5 месяцев):
 - Деламанид не может использоваться после бедаквилина до периода вымывания в течение 6 месяцев
 - Риск потенциальной монотерапии с бедаквилином после прекращения курса лечения
- Высокий риск смерти в группе клинического исследования бедаквилина*
- Деламанид более безопасен
- Деламанид меньше взаимодействует с препаратами АРТ
- Существует возможность перекрестной устойчивости между клофазимином и бедаквилином
- Бедаквилин и деламанид не могут использоваться в сочетании

*Diacon AH, Pym A, TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014; 371: 723-32.

Вариант 1

- **Деламанид может быть назначен**

- Любому пациенту, которому необходимы препараты 5 группы и который принимал клоfazимин более 2 месяцев
- Пациентам, чувствительным к фторхинолонам, но для которых невозможно построение схемы лечения с четырьмя наиболее эффективными препаратами, включая инъекционные.
- Другим пациентам с высоким риском неблагоприятного исхода лечения
 - Пациенты с обширными поражениями
 - Пациенты с высокой вероятностью неблагоприятного исхода лечения или смерти
 - Пациенты, поступающие из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ ТБ, несмотря на хорошие программные условия

- **Бедаквилин может быть назначен**

- Пациентам с устойчивостью к фторхинолонам (в том числе больным ШЛУ ТБ)
- Пациентам, имевшим контакт с больным с устойчивостью к фторхинолонам
- Пациентам с «неблагоприятным исходом» лечения по схеме МЛУ ТБ в соответствии с определениями 2013 года

Вариант 2

Деламанид в первую очередь назначается пациентам, соответствующим критериям новых противотуберкулезных препаратов,
(учитывая профиль безопасности, более коротким периодом полувыведения и более слабое взаимодействие с другими препаратами)

Для пациентов, лечение которых ведет к неблагоприятному исходу, следует составлять новую схему лечения бедаквилином.

Поскольку опыта лечения бедаквилином больше и были отмечены отличные результаты применения у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам и больных МЛУ ТБ*, предпочтение отдается Варианту 1.

* Guglielmetti L, et al; Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015; 60(2): 188-94.

Мониторинг пациента, принимающего деламаанид

Основные тесты

- ЭКГ (QTcF)
- Альбуминемия
- Электролиты (K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺)

Текущее наблюдение

- ЭКГ как минимум **at least 2, 4, 8, 12 and 24**
- ЭКГ каждый месяц при приеме других препаратов, удлиняющих QT интервал, или сильные ингибиторы CYP4A
- Электролиты (K⁺; Ca⁺⁺, Mg⁺) каждый месяц

Мониторинг других препаратов в схеме лечения

Бактериологический мониторинг

Выявление и корректировка побочных эффектов

Фармаконадзор

Заключение

- Деламамид - новый препарат в исключительно слабом арсенале средств борьбы против МЛУ ТБ
- Имеющиеся данные показывают хороший профиль безопасности и потенциально широкие возможности назначения
- Должен использоваться при соблюдении следующих условий:
 - Четкие критерии отбора пациентов
 - Соблюдение основных принципов составления схемы лечения МЛУ ТБ
 - Правильный мониторинг и корректировка побочных эффектов
 - Хороший фармаконадзор

**Дополнительный шанс для улучшения исхода лечения
МЛУ ТБ**

Спасибо!

Благодарность:

Michael Rich

KJ Seung

Cathy Hewison

Alex Telnov

Askar Yedilbayev

Charles Ssonko

