



# Модифицированные 9-месячные полностью пероральные режимы

Medea Gegia, MD, MSc

Глобальная программа по туберкулезу и здоровью легких  
Штаб-квартира ВОЗ, Женева, Швейцария



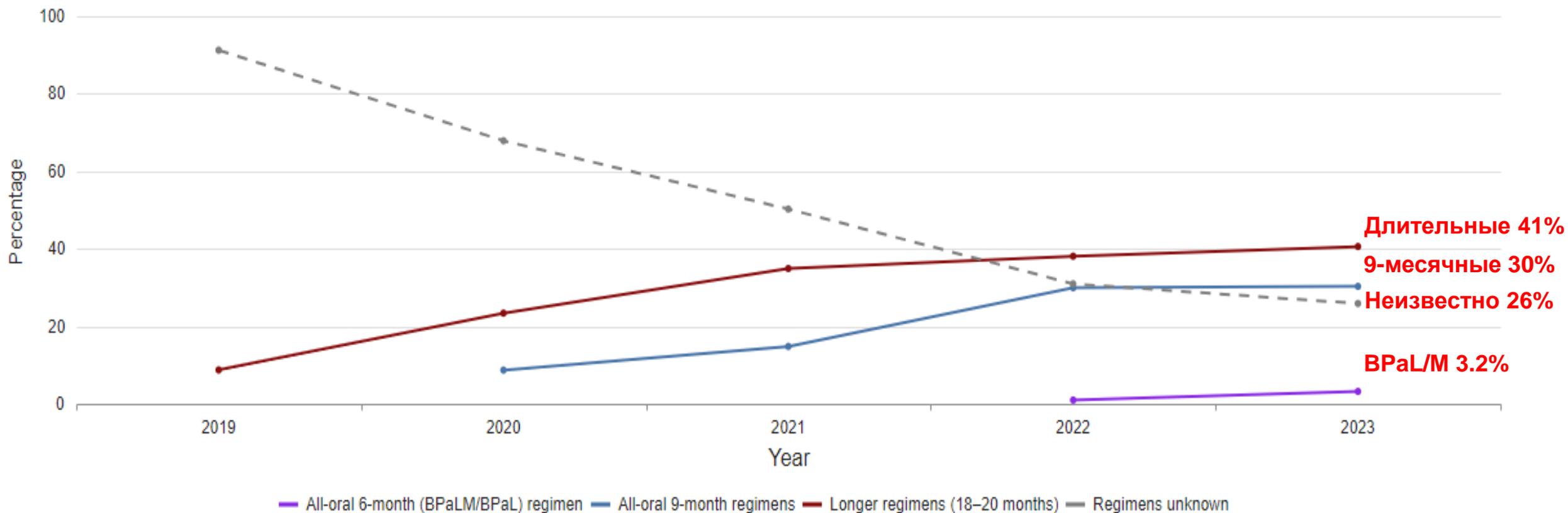
РЕГИОНАЛЬНЫЙ СЕМИНАР ПО ВОПРОСУ УСКОРЕННОГО ВНЕДРЕНИЯ РУКОВОДСТВА ВОЗ  
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ЛУ-ТБ)

# План презентации

- **Источник фактических данных**
- **Рекомендации**
- **Критерии соответствия**
  - Выбор режима
  - Состав и продолжительность
  - Дозировки и частота приема препаратов
- **Практические аспекты**
- **Мониторинг лечения и оценка результатов**

# Процент больных МЛУ/РУ-ТБ по типу режима, 2019–2023 гг.

## Доклад о глобальной борьбе с ТБ 2024 г.



**BPAL в 58 странах, 9-месячные режимы в 100 странах**

# Фактические данные: модифицированные 9-месячные режимы: исследование END-TB

Вмешательство

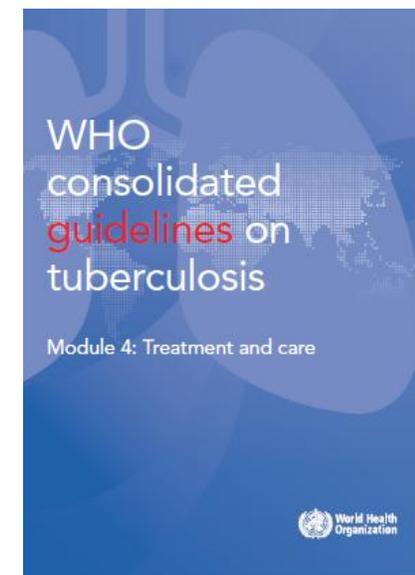
Сравнение

**Новые:** модифицированные 9-месячные режимы: многострановое исследование EndTB: 9-месячные режимы

1. **Bdq-Lzd-Mfx-Z**
2. **Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z**
3. **Bdq-Lzd-Dlm-Lfx-Z**
4. **Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z**
5. **Dlm-Cfz-Mfx-Z**

Рекомендованные ВОЗ более длительные режимы

**Популяция:** Пациенты с микробиологически подтвержденным легочным МЛУ/РУ-ТБ без устойчивости к фторхинолонам



- ❖ **Лечение ЛУ-ТБ с использованием 9-месячных режимов**
  - 9-месячный режим
  - **Модифицированные 9-месячные режимы (НОВАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ)**

BLMZ

BLLfxCZ

BDLLfxZ

## Рекомендация 2.2

- ВОЗ предлагает использовать 9-месячные полностью пероральные режимы (**BLMZ, BLLfxCZ и BDLLfxZ**) вместо рекомендуемых в настоящее время более длительных режимов (>18 месяцев) у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам. Из этих режимов предпочтительнее использовать BLMZ вместо BLLfxCZ, а BLLfxCZ предпочтительнее использовать вместо BDLLfxZ.

*(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).*

## Рекомендация 2.3

ВОЗ не рекомендует использовать 9-месячные режимы лечения DCLLfxZ и DCMZ в сравнении с рекомендуемыми в настоящее время более длительными режимами (>18 месяцев) у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, чувствительным к фторхинолонам.

*(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных).*

# Модифицированные 9-месячные режимы

## Каковы критерии соответствия для модифицированных 9-месячных режимов?

- Люди с МЛУ/РУ-ТБ, у которых **исключена устойчивость к фторхинолонам**.
- Люди с **ЛТБ**, дети, подростки, ЛЖВ, беременные и кормящие женщины.
- Люди с **обширным ЛТБ** и всеми формами внелегочного ТБ, за исключением ТБ ЦНС, костно-суставного ТБ или диссеминированного ТБ с поражением многих органов.
- Люди с МЛУ/РУ-ТБ и **ранее принимавшие в течение менее 1 месяца** любой из препаратов, входящих в режим (кроме пиразинамида и фторхинолонов). Если продолжительность приема составляла более 1 месяца, следует исключить устойчивость к препаратам.
- **Дети и подростки** без бактериологического подтверждения ТБ, но с **высокой вероятностью наличия МЛУ/РУ-ТБ** (на основании симптомов ТБ, контакта с больными МЛУ/РУ-ТБ в анамнезе и т.д.)

# Модифицированные 9-месячные режимы

## Каковы ключевые факторы выбора модифицированных 9-месячных режимов?

Режим	Влияние на здоровье	Стоимость	Количество таблеток	Другие критерии для принятия решения
BLMZ	Наиболее предпочтительный из трех режимов	Наименьшая стоимость	Наименьшее суточное количество принимаемых таблеток	Предпочтительный/ равноценный по всем остальным критериям
BLLfxCZ	Немного более предпочтительнее, чем BDLLfxZ	Меньшая стоимость, чем у BDLLfxZ	Меньшее суточное количество принимаемых таблеток, чем у BDLLfxZ	Более справедливый, приемлемый и осуществимый по сравнению с BDLLfxZ
BDLLfxZ	Влияние схожее, но режим менее предпочтителен по сравнению с BLLfxCZ	Значительно более высокая стоимость	Большее суточное количество принимаемых таблеток	Более высокая стоимость может негативно повлиять на справедливость, приемлемость и осуществимость

# Варианты лечения ЛУ-ТБ

## 6-месячный режим: МЛУ/РУ-ТБ, пред-ШЛУ

- возраст  $\geq 14$  лет с МЛУ/РУ-ТБ, ранее не принимали В, Ра и L.
- не подходит для беременных женщин.
- не подходит для ВЛТБ ЦНС, костно-суставного или диссеминированного ТБ с поражением многих органов.

- менее 1 месяца приема В, L, D, С.
- ЛТБ, дети подростки, ЛЖВ, беременные и кормящие женщины.
- не подходит для ВЛТБ ЦНС, костно-суставного или диссеминированного ТБ с поражением многих органов.

## 9-месячный режим: МЛУ/РУ-ТБ без устойчивости к ФХ

- ЛТБ, дети подростки, ЛЖВ, беременные и кормящие женщины.
- обширный ЛТБ.
- не подходит для ВЛТБ ЦНС, костно-суставного или диссеминированного ТБ с поражением многих органов.

- ранее не лечились препаратами 2-го ряда.
- нет обширного ЛТБ или тяжелого ВЛТБ.
- может использоваться во всех возрастных группах.
- вариант с Lzd для беременных женщин

## Длительный режим: ШЛУ

- режим используется в качестве крайней меры.
- пациенты, у которых короткие режимы оказались неэффективными или которые не соответствуют критериям назначения коротких режимов.

# Ключевые факторы выбора режима лечения МЛУ-ТБ

Режим	МЛУ/РУ-ТБ Чувствительный в ФХ	МЛУ/РУ-ТБ Чувствительность к ФХ неизвестна	пред- ШЛУ-ТБ	ШЛУ- ТБ	Обширный легочный ТБ	Внелегочный ТБ	Возраст до 14 лет	Беременная и кормящая женщина
<b>6-месячные режимы</b>								
BPaLM/BPaL	BPaLM	BPaLM	BPaL	Нет	Да	Да <sup>1</sup>	Нет	Нет
BDLLfxC/BDLLfx/BDLC	BDLLfx	BDLLfxC	BDLC				Да	Да
<b>9-месячные режимы</b>								
BLMZ	Да	Нет	Нет	Нет	Yes	Да <sup>1</sup>	Да	Да
BLLfxCZ								
BDLLfxZ								
4–6 Bdq <sub>(6m)</sub> -Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh- Eto или Lzd <sub>(2m)</sub> / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E)	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Да <sup>1</sup>	Да	Да <sup>3</sup>
<b>Более длительные режимы</b>								
Индивидуализированный 18- месячный режим	Нет <sup>2</sup>	Нет <sup>2</sup>	Нет <sup>2</sup>	Да	Нет	Нет <sup>2</sup>	Нет <sup>2</sup>	Нет <sup>2</sup>
<b>Дополнительные факторы, которые следует учитывать, если возможны несколько режимов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст и предпочтения пациента</li> <li>• Степень тяжести и локализация заболевания</li> <li>• Непереносимость препарата или нежелательные реакции</li> <li>• Анамнез лечения, предшествующий прием препаратов, входящих в режим, или вероятность эффективности препарата</li> <li>• Доступ к препаратам, входящим в режим лечения, и их стоимость</li> </ul>							

# Модифицированные 9-месячные режимы

Какие препараты входят в состав модифицированных 9-месячных режимов

## BLMZ

Бедаквлин-линезолид-моксифлоксацин-пиразинамид

## BLLfxCZ

Бедаквлин-линезолид-левофлоксацин-клоfazимин-пиразинамид

## BDLLfxZ

Бедаквлин-деламамид-линезолид-левофлоксацин-пиразинамид

- Замена одних фторхинолонов на другие (*Mfx на Lfx* или наоборот) *не рекомендуется*
- Все препараты назначаются на всю продолжительность лечения, здесь *нет* *интенсивного и поддерживающего этапов лечения*
- *Пиразинамид можно отменить*

# Модифицированные 9-месячные режимы

## Какова роль пиразинамида (PZA) в модифицированных 9-месячных режимах?

Чувствительность  
к PZA

- Продолжать прием PZA в рамках режима лечения
  - ✓ Осуществлять мониторинг гепатотоксичности и прекратить прием в случае возникновения тяжелой токсичности

Устойчивость к PZA

- PZA можно отменить
  - ✓ Устойчивость к PZA не ведет к значительному снижению показателей успешных исходов лечения
  - ✓ Режим остается эффективным, но требуется тщательный мониторинг

Результат ТЛЧ к  
PZA неизвестен

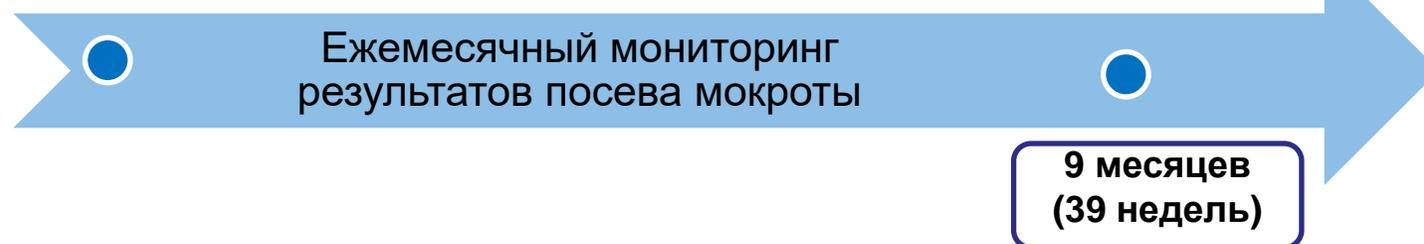
- Режимы лечения по-прежнему можно использовать, если результаты ТЛЧ недоступны или ожидаются
  - ✓ Следует осуществлять мониторинг гепатотоксичности и при необходимости корректировать лечение
  - ✓ Решения об отмене препарата должны приниматься с учетом тяжести гепатотоксичности

# Модифицированные 9-месячные режимы

## Какова продолжительность модифицированных 9-месячных режимов?

BLMZ, BLLxCZ,  
BDLLfxC

Начало



Без продления  
плановой терапии

- Все препараты должны использоваться в течение всей продолжительности лечения
- **Пропущенные приемы:**
- При пропуске приемов продолжительностью менее 7 дней и менее 1 месяца пропущенные дозы следует возместить
- Пропуск приемов на ранней стадии лечения может быть более вредным, может потребоваться ТЛЧ для определения эффективности режима

# Модифицированные 9-месячные режимы

**Каковы дозировки и частота приема препаратов при модифицированных 9-месячных режимах?**

Препарат	Дозировка
<b>Бедаквилин (100 мг)</b>	<b>400 мг</b> один раз в день в течение 2 недель, затем <b>200 мг 3 раза</b> в неделю до окончания лечения <b>ИЛИ</b> <b>200 мг в день</b> в течение 8 недель, затем <b>100 мг в день</b>
<b>Линезолид (600 мг)</b>	<b>600 мг один раз в день</b> в течение 16 недель, затем <b>300 мг один раз в день</b> или <b>600 мг 3 раза</b> в неделю до окончания лечения

- ✓ Любая из стратегий снижения дозы линезолида приемлема и является стандартной практикой
- ✓ Можно снизить дозу линезолида или прекратить его прием до окончания 16 недель, но в идеале не раньше 9 недель
- ✓ Для досрочного прекращения приема необходимо иметь благоприятный клинический ответ (конверсия культуры, разрешение симптомов или отсутствие ухудшения рентгенологической картины)

Справочная литература: *Приложение: Дозировка препаратов, используемых в режимах лечения ТБ, у взрослых и детей*

Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу: Модуль 4: лечение и уход

# Модифицированные 9-месячные режимы и сопутствующие заболевания

## Сахарный диабет

- Более высокий риск почечной недостаточности и периферической невропатии
- Тщательный мониторинг невропатии необходим у пациентов, принимающих линезолид
- Нормализацию показателя HbA1C следует проводить параллельно с лечением МЛУ-ТБ

## Дисфункция печени

- Гепатотоксичность пиразинамида может потребовать использования альтернативных режимов при умеренной или запущенной форме заболевании печени
- Уровни АЛТ >3х: модифицированные 9-месячные режимы не рекомендуются
- Гепатит С: ПППД могут назначаться совместно с лечением МЛУ/ТБ, если нет прогрессирующего поражения печени

## ВИЧ

- Три модифицированных 9-месячных режима показали хорошие результаты для ЛЖВ
- Анализ подгруппы не выявил никаких изменений воздействия по сравнению с общей популяцией

# Модифицированные 9-месячные режимы и сопутствующие заболевания

## Кормящая женщина

- **Предпочтителен режим BLMZ**, поскольку ранее он применялся во время грудного вскармливания.
- ✓ *Препараты в грудное молоко проникают в минимальном количестве, но необходимы дополнительные фактические данные.*
- ✓ *Грудное вскармливание по-прежнему является идеальным вариантом; меры инфекционного контроля имеют решающее значение.*

## Беременная женщина

- **Предпочтителен режим BLMZ** из-за меньшего количества принимаемых препаратов и приема препаратов до беременности.
- ✓ *Ограниченные данные; рекомендуется соблюдать осторожность при лечении МЛУ/РУ-ТБ.*
- ✓ *Требуется индивидуальная оценка соотношения риска и пользы.*

## Дети

- **Предпочтителен режим BLMZ** из-за малого суточного количества принимаемых препаратов и лекарственных форм, удобных для применения у детей.
- *Дети не включались в исследование endTB, но безопасно использовали схожие режимы.*
- *Требуется тщательный мониторинг **токсичности линезолида** (например, нарушения со стороны крови, невропатия, проблемы со зрением).*

# 9-месячные режимы

## Каковы состав и продолжительность 9-месячных периодов?

### Вариант с этионамидом:

4-6 Bdq-**Eto**-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Этионамид и изониазид в высокой дозе можно исключить в зависимости от статуса мазка

#### Поддерживающая фаза:

**5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**

- прием бедаквилина можно подлить до 9 месяцев

### Вариант с линезолидом:

4-6 Bdq-**Lzd**-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

- линезолид назначается только в первые 2 месяца  
- изониазид в высокой дозе можно исключить в зависимости от статуса мазка

#### Поддерживающая фаза:

**5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**

- прием бедаквилина можно подлить до 9 месяцев

- Если статус мазка остается положительным (+) на 4-м месяце, начальная фаза продлевается до **6 месяцев**
- Поддерживающая фаза имеет фиксированную продолжительность в **5 месяцев**

# 9-месячные режимы

## Какие факторы необходимо учитывать при модификации 9-месячных режимов?

- Более короткий 9-месячный полностью пероральный режим следует применять в качестве стандартного пакета.
- Несколько возможных исключений:
  - ✓ Прием **бедаквилина** можно продлить с **6 до 9 месяцев**, если начальная фаза была продлена с 4 до 6 месяцев.
  - ✓ **Протионамид** можно использовать вместо этионамида.
  - ✓ Вместо левофлоксацина можно использовать **моксифлоксацин** (под контролем ЭКГ).
  - ✓ **Если полная доза** (600 мг) **линезолида** не переносится в течение первых полных 2 месяцев (за исключением редких пропусков приемов доз), перейдите на новый режим.
  - ✓ В случае **непереносимости пиразинамида или этамбутола** один из них (только один) можно исключить на поддерживающей фазе лечения без перехода на новый режим лечения.
  - ✓ В случае досрочного прекращения приема **бедаквилина, левофлоксацина/моксифлоксацина, линезолида/этионамида или клофазимина** → перейдите на новый режим.

# Обследования для мониторинга лечения

Обследование	Исходный уровень	2-я неделя (для режимов, содержащих линезолид)	Ежемесячно	В конце лечения	6 и 12 месяцев после лечения
Клиническая оценка	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Бактериологические исследования</b>					
Микроскопия мазка	✓		✓	✓	✓
Посев	✓		✓	✓	✓
ТЛЧ Хpert MTB/XDR или LPA-тест для препаратов 1-го и 2-го ряда Фенотипический ТЛС	✓ ✓		Если результат посева остается положительным на 4-м месяце лечения в случаях реверсии культуры или положительного посева во время последующего наблюдения после лечения		
<b>Диагностические тесты</b>					
Рентгенография грудной клетки (каждые 6 месяцев)	✓			✓	✓
ЭКГ (Bdq, Dlm, Pa, Mfx, Lfx или Cfz)	✓		Ранее развившиеся заболевания сердца или симптомы	✓	
Тесты на остроту зрения и цветовое зрение (Lzd или E)	✓	✓	✓	✓	
Скрининг на периферическую нейропатию (ILzd, H, Cs, Trd, Lfx, Mfx или Am)	✓	✓	✓	✓	
Обследование психического здоровья (PHQ-9)	✓		✓ (ICs или Hh)	✓	

# Обследования для мониторинга лечения (продолжение)

Обследование	Исходный уровень	2-я неделя (для режимов, содержащих линезолид)	Ежемесячно	В конце лечения	6 и 12 месяцев после лечения
<b>Биохимический анализ крови, гематологические и иммунологические анализы</b>					
<b>АЛТ и АСТ</b> (Z, H, Pa, Bdq, Eto/Pto, Cs/Trd или PAS)	✓		✓	✓	
<b>ОАК с количеством тромбоцитов</b> (если режим содержит Lzd, Mpm, H или Pa)	✓	✓	✓	✓	
<b>Уровень сахара в крови натощак и/или гликозилированный гемоглобин</b>	✓				
<b>Калий в сыворотке</b>	✓				
<b>Креатинин (ежемесячно Am, S)</b>	✓		✓		
<b>ТТГ (если Pto/Eto или PAS; то каждые 3 месяца)</b>	✓				
<b>Альбумин (Dlm)</b>	✓				
<b>Тест на беременность (репродуктивный возраст)</b>	✓				
<b>Обследование на ВИЧ</b>	✓				
<b>Количество CD4 (последний тест для ЛЖВ)</b>	✓				
<b>HBsAg и антитела HCV</b>	✓				

**Справочный документ:** Приложение: Таблица A2.2. Рекомендуемый график базовых, плановых и последующих обследований и тестов для

пациентов, получающих лечение ЛУ-ТБ



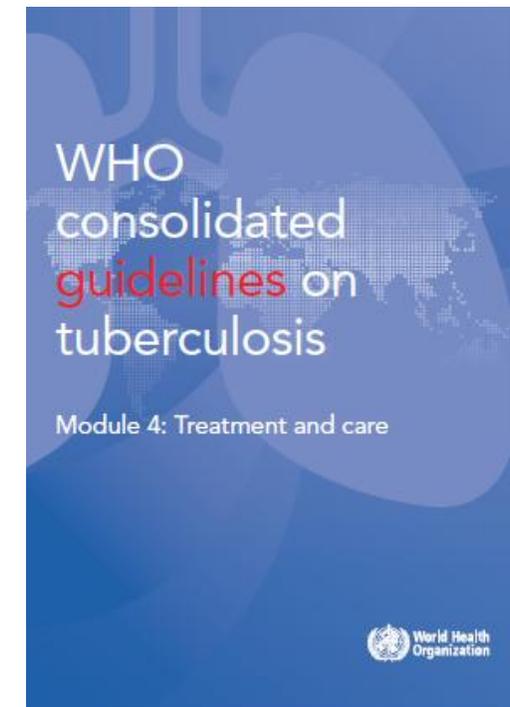
Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу: Модуль 4: лечение и уход



# Определения результатов лечения

Какие определения результатов лечения используются для модифицированных 9-месячных режимов?

Результат	Определение
Неэффективное лечение	Пациент, чью схему лечения необходимо было прекратить или изменить <sup>a</sup> на постоянной основе на новую схему или стратегию лечения.
Излечение	Пациент с бактериологически подтвержденным легочным ТБ на момент начала лечения, который завершил лечение в соответствии с национальными рекомендациями, при наличии признаков бактериологического ответа <sup>b</sup> и отсутствии признаков неэффективного лечения.
Лечение завершено	Пациент, который завершил лечение в соответствии с национальными рекомендациями, но результат которого не соответствует определению излечения или неэффективного лечения.
Смерть	Пациент, умерший <sup>c</sup> до начала лечения или в процессе лечения.
Потеря для последующего наблюдения	Пациент, который не начал лечение или лечение которого было прервано в течение двух месяцев подряд или более.
Результат не оценен	Пациент у которого результат лечения не был установлен <sup>d</sup> .
Успешное лечение	Совокупность всех пациентов с результатом «излечение» и «лечение завершено».
<i>Было также предложено факультативное определение, предназначенное исключительно для использования в операционных исследованиях</i>	



➤ **Определения результатов лечения одинаковы для ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ**



Устойчивый успех лечения

Человек, проходящий обследование по истечении шести месяцев (для ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ) и 12 месяцев (только для ЛУ-ТБ) после эффективного лечения ТБ, который жив и не болеет ТБ.



# Модифицированные 9-месячные режимы: определения результатов

## ■ Отсутствие улучшений

- ✓ **Месяц 4:** Отсутствие улучшений клинических/бактериологических показателей → исследовать на предмет лекарственной устойчивости
- ✓ **Месяц 6:** Постоянный положительный результат мазка/посева → перейти на более длительный режим

## ■ Лекарственная устойчивость

- ✓ Если **развивается устойчивость к фторхинолонам** или **любому препарату** (кроме PZA) → объявить о неэффективности лечения и начать лечение по новому режиму

## ■ Нежелательные реакции

- ✓ Прекращение приема **PZA** или **Lzd** возможно при одновременном продолжении лечения
- ✓ Если **необходимо прекратить прием более чем одного препарата** → перейти на альтернативное лечение

# Основные тезисы

- Хотя 6-месячные режимы являются предпочтительным выбором для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, модифицированные 9-месячные режимы считаются хорошей альтернативой с некоторыми ограничениями
- Модифицированные 9-месячные режимы:
  - ✓ применимы для всех возрастных групп
  - ✓ можно использовать для лечения беременных и кормящих женщин
  - ✓ имеют в составе меньшее количество препаратов по сравнению с 9-месячными режимами

*ТЛЧ, степень тяжести ТБ и другие факторы следует учитывать при выборе более коротких режимов лечения*



# Платформа ВОЗ по обмену знаниями о ТБ

Доступ к модульному руководству ВОЗ по туберкулезу с соответствующими пособиями и учебными материалами.

Quick search

Search for information about TB



Drug Dosage Finder

Download WHO TB Knowledge Sharing Platform Application

Desktop Version



Mobile Version



## Consolidated Guidelines



WHO guidelines provide the latest evidence-informed recommendations on TB prevention and care to help countries achieve the Sustainable Development Goals (SDGs) and the targets of the End TB Strategy.

Learn more →

## Operational Handbooks



The WHO Operational Handbooks on tuberculosis provide users with practical "how to" guidance, with details essential for the proper implementation of the corresponding WHO guidance.

Learn more →

## Training Catalogue



The WHO Training Catalogue on tuberculosis consists of online eLearning courses and other training materials to help users implement the corresponding WHO guidance.

Learn more →

## Research and Innovation



WHO normative guidance on tuberculosis research and innovation seek to shape the research agenda and innovation landscapes to better prevent and respond to tuberculosis.



<https://tbksp.who.int>



## © ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, 2023 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – как для продажи, так и для некоммерческого распространения – следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; эл. почта: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)). Используемые в настоящей публикации обозначения и приводимые в ней материалы не означают выражения мнения ВОЗ относительно правового статуса любой страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации границ. Штрихпунктирные линии на картах обозначают приблизительные границы, которые могут быть не полностью согласованы. Упоминания определенных компаний или продукции определенных производителей не означают, что они одобрены или рекомендованы ВОЗ в отличие от других аналогичных компаний или продукции, не названных в тексте. Названия патентованных изделий, исключая ошибки и пропуски в тексте, выделяются начальными прописными буквами. ВОЗ приняты все разумные меры для проверки точности информации, содержащейся в настоящей публикации. Однако данные материалы публикуются без каких-либо прямых или косвенных гарантий. Ответственность за интерпретацию и использование материалов несет пользователь. ВОЗ не несет никакой ответственности за ущерб, связанный с использованием материалов.