

Рекомендації щодо лікування латентної туберкульозної інфекції

National Tuberculosis Controllers Association (NTCA) та CDC, 2020

Вступ

Четверта частина населення світу (приблизно 2 мільярди осіб) інфікована мікобактеріями туберкульозу, в тому числі, приблизно 13 мільйонів у Сполучених Штатах. Більшість інфікованих людей не мають симптомів та класифікуються як латентна туберкульозна інфекція (**ЛТБІ**). Якщо її не лікувати, приблизно 5-10% з часом прогресують до туберкульозу.

Пошук доказів

Комітет визначив, що в оновлених рекомендаціях слід вирішити таке клінічне питання: "Які схеми лікування латентної туберкульозної інфекції мають найбільшу ефективність та найменшу токсичність?" Порівняння токсичності обмежувалося гепатотоксичністю, оскільки це єдиний вид, який можна було постійно порівнювати в ході досліджень.

Систематичний огляд літератури був розпочатий у грудні 2017 року. Електронні бази даних, включаючи MEDLINE, Embase, CINAHL, ClinicalTrials.gov та Центральний реєстр контрольованих випробувань Cochrane, шукали дослідження для оцінки ефективності схем лікування ЛТБІ.

Загальна якість доказів була оцінена за допомогою підходу GRADE, а програмне забезпечення GRADEpro було використано для розробки профілів доказів, які узагальнювали якість доказів для кожного результату (високий, помірний, низький або дуже низький) та обґрунтування якості оцінки доказів. Порівняння режимів терапії оцінювали відповідно до досліджуваної популяції: дорослі, діти, ВІЛ-

позитивні та ВІЛ-негативні. Посилання на всі дослідження - <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/84235>.

Підсумок доказів та рекомендації

Схеми лікування включають три рекомендовані та два альтернативні режими. Кращими рекомендованими схемами лікування є режими на основі рифаміцину (включаючи 3 місяці однотижневого ізоніазиду плюс рифапентин; 4 місяці рифампіну щоденно та 3 місяці ізоніазиду плюс рифампін щоденно) через їхню ефективність, безпеку та високий показник виліковування. Альтернативними схемами є режими 6 або 9 місяців щоденного прийому ізоніазиду. Хоча вони більш ефективні, але і мають більш високий ризик токсичності та нижчі показники виліковування. На основі останніх комплексних рекомендацій щодо лікування ЛТБІ у США, опублікованих у 2000 році, щоденний прийом ізоніазиду протягом 9 місяців вважався стандартною схемою. Є дані про ефективність та токсичність цієї терапії, а також дані про інші рекомендовані схеми лікування. Схема на основі рифаміцину відноситься до лікування, яке включає або рифампін, або рифапентин.

Рекомендовані схеми

3-місячний щотижневий прийом ізоніазиду плюс рифапентин

Режим 3-місячного прийому ізоніазиду плюс рифапентину 1 раз на тиждень є кращою схемою, яка настійно рекомендується дорослим та дітям у віці >2 років, включаючи ВІЛ-інфікованих осіб. Цей режим мав еквівалентну ефективність і не був більш токсичним, ніж стандартний щоденний прийом ізоніазиду протягом 9 місяців у дорослих та дітей у віці >2 років. Частота виліковування була вищою при 3-місячному режимі. У ВІЛ-негативних осіб прийом ізоніазиду та рифапентину протягом 3 місяців були еквівалентними та пов'язані з меншою гепатотоксичністю, ніж

прийом ізоніазиду протягом 9 місяців, незважаючи на частіше припинення прийому через побічні ефекти. У ВІА-позитивних осіб не було виявлено суттєвої різниці у порівнянні ізоніазиду та рифапентину за всіма результатами з 6- або 9-місячним прийомом ізоніазиду.

Потенційні недоліки цього режиму включають вартість медикаментів, що перевищує більшість альтернативних варіантів, потенційні додаткові витрати, необхідність приймати велику кількість таблеток одночасно (10 таблеток один раз на тиждень порівняно з двома або трьома таблетками щодня в інших схемах для більшості дорослих), а також асоціація із системною медикаментозною реакцією або грипоподібним синдромом, що може включати синкопе та гіпотонію. Системна реакція на препарати є обмеженою та зазвичай легкою; не зафіксовано випадків смерті.

4-місячний щоденний прийом рифампіна

Режим 4-місячного щоденного прийому рифампіну є кращою схемою, яка настійно рекомендується ВІА-негативним дорослим та дітям будь-якого віку (Немає доказів щодо ефективності для ВІА-позитивних осіб). Ефективність цієї схеми була клінічно еквівалентною та менш токсичною, ніж стандартна схема 9-місячного щоденного прийому ізоніазиду у дорослих та дітей. Чотири місяці щоденного прийому рифампіну мали не меншу ефективність у запобіганні захворювання на туберкульоз порівняно з 9 місяцями щоденного прийому ізоніазиду, а також меншу швидкість виліковування через несприятливі ефекти, меншу швидкість розвитку гепатотоксичності та швидше завершення лікування.

Потенційними недоліками режимів на основі рифаміцину є багато лікарських взаємодій, включаючи варфарин, оральні контрацептиви, азолові протигрибкові засоби та антиретровірусну терапію ВІА. Рифабутін має меншу взаємодію з препаратами і може застосовуватися замість рифампіну, коли він протипоказаний та у випадках, коли не може застосовуватись ізоніазид. Взаємодія лікарських засобів з рифапентином менша,

ніж з рифампіном і рифабутином; отже, щотижневий прийом ізоніазиду та рифапентину можна розглядати, коли рифампін протипоказаний. Дані про взаємодію між рифаміцинами та антиретровірусною терапією регулярно оновлюються Міністерством охорони здоров'я та соціальних служб США (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0>). У ВІЛ-інфікованих осіб із низьким рівнем лімфоцитів CD4+, ризик виникнення безсимптомних або субклінічних захворювань на туберкульоз збільшується, якщо захворювання на туберкульоз випадково лікують монотерапією рифампіном.

Три місяці прийому ізоніазиду плюс рифам піну щоденно

Режим 3-місячного щоденного прийому ізоніазиду плюс рифампіну є кращою схемою лікування, яка умовно рекомендується дорослим та дітям різного віку, а також ВІЛ-позитивним особам. ВІЛ-негативні дорослі та діти з позитивним туберкуліновим шкірним тестом (ТШТ), які отримували 3 місяці щоденного ізоніазиду плюс рифампіну, мали схожий ризик захворювання на туберкульоз, гепатотоксичність та побічні ефекти, що вимагали припинення терапії, як і ті, хто отримували ≥ 6 місяців ізоніазиду. Серед дітей віком <15 років, зокрема, 3-місячний курс щоденного ізоніазиду плюс рифампіну виявився настільки ж ефективним, як і 6-місячний або довший курс ізоніазиду, оскільки прямі порівняння не виявили різниці у захворюванні на туберкульоз і не мали різниць у побічних ефектах. У ВІЛ-позитивних осіб не було виявлено різниці в захворюванні на туберкульоз серед тих, хто отримував 3 місяці щоденного ізоніазиду плюс рифампіну порівняно з тими, хто отримував ≥ 6 місяців монотерапії ізоніазидом, незалежно від того, були вони ТШТ позитивними або негативними. Гепатотоксичність виявлялася рідше серед осіб, які отримували коротший курс терапії, хоча припинення терапії через несприятливі наслідки було частішим.

Важливою є потенційна лікарська взаємодія з рифампіном та набута резистентність до лікарських засобів. Крім того, ризик

гепатотоксичності може бути більшим для двох препаратів, які приймаються разом, ніж для будь-якого препарату, що приймається окремо.

Альтернативні схеми

Шість або дев'ять місяців щоденного прийому ізоніазиду

Режими 6 або 9 місяців щоденного прийому ізоніазиду є альтернативними рекомендованими схемами; 6-місячний щоденний прийом настійно рекомендується ВІЛ-негативним та позитивним дорослим та дітям будь-якого віку, а 9-місячний - умовно рекомендується аналогічній популяції. Ізоніазид знижує ризик розвитку захворювання на туберкульоз у людей з позитивним ТШТ. Ізоніазид може викликати гепатотоксичність і бути пов'язаним з припиненням його дії через несприятливі наслідки, хоча такі ефекти частіше зустрічаються у дорослих, ніж у дітей. У ВІЛ-позитивних осіб, які мають негативний або невідомий ТШТ, користь ізоніазиду невизначена в умовах із низькою захворюваністю на туберкульоз. Для ВІЛ-позитивних людей існує потенціал зменшення захворюваності на туберкульоз та збільшення несприятливих наслідків при терапії ізоніазидом.

Синтез доказів включав багаторазову тривалість терапії ізоніазидом у осіб із позитивним ТШТ (3, 6 та 12 місяців у ВІЛ-негативних осіб та 6 місяців у ВІЛ-позитивних осіб). Серед ВІЛ-негативних осіб з неактивним туберкульозом (наявність позитивної туберкулінової стійкості, стабільних фіброзних уражень легенів та негативних культур мокротиння у осіб, які раніше не лікувались) терапія на 6 та 12 місяців була більш ефективною, ніж 3 місяці терапії, демонструючи користь лікування ЛТБІ ізоніазидом у цієї групи підвищеного ризику.

Обговорення

Був проведений систематичний огляд літератури щодо даних клінічних випробувань, що стосуються ефективності та токсичності лікування ЛТБІ, включаючи дослідження, опубліковані після рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я в 2018 році. Якість доказів оцінювали за допомогою підходу GRADE.

Рекомендації були сформульовані на основі балансу бажаних та небажаних наслідків втручання, якості доказів, уподобань пацієнтів та доцільності. Ці фактори також інформували про пріоритетність схем, як кращі або альтернативні, надаючи перевагу скороченим схемам, враховуючи їх аналогічну ефективність порівняно з 6–9-місячним прийомом ізоніазиду. Таке поєднання характеристик повинно призвести до більшої ефективності коротших схем в клінічних умовах. Більш ефективне лікування ЛТБІ сприятиме усуненню туберкульозу.

Переклад: Климко Ірина

Джерело: <http://bit.ly/2xA36W3>



Дозування для рекомендованих схем лікування латентної туберкульозної інфекції

Препарат	Тривалість	Дозування та вікова група	Частота	Загальні дози
Ізоніазид та рифапентин	3 місяці	<p><u>Дорослі та діти у віці ≥12 років</u> Ізоніазид: 15 мг/кг, округлюється до 50 або 100 мг; максимум 900 мг. Рифапентин:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10–14,0 кг - 300 мг • 14,1–25,0 кг - 450 мг • 25,1–32,0 кг - 600 мг • 32,1–49,9 кг - 750 мг • ≥50,0 кг - максимум 900 мг <p><u>Діти віком 2–11 років</u> Ізоніазид: 25 мг/кг; максимум 900 мг. Рифапентин: див. вище</p>	Раз на тиждень	12
Рифампін	4 місяці	<p><u>Дорослі:</u> 10 мг/кг <u>Діти:</u> 15–20 мг/кг Максимальна доза: 600 мг</p>	Щодня	120
Ізоніазид та рифампін	3 місяці	<p><u>Дорослі:</u> Ізоніазид: 5 мг/кг; максимум 300 мг Рифампін: 10 мг/кг; максимум 600 мг <u>Діти:</u> Ізоніазид: 10–20 мг/кг; максимум 300 мг Рифампін: 15–20 мг/кг; максимум 600 мг</p>	Щодня	90

Ізоніазид	6 місяців	Дорослі: 5 мг/кг Діти: 10–20 мг/кг Максимальна доза: 300 мг	Щодня	180
		Дорослі: 15 мг/кг Діти: 20–40 мг/кг Максимальна доза: 900 мг	Двічі на тиждень	52
	9 місяців	Дорослі: 5 мг/кг Діти: 10–20 мг/кг Максимальна доза: 300 мг	Щодня	270
		Дорослі: 15 мг/кг Діти: 20–40 мг/кг Максимальна доза: 900 мг	Двічі на тиждень	76

Рекомендації щодо схем лікування латентної туберкульозної інфекції

Ранг пріоритету	Схема лікування	Рекомендація	Рівень доказовості
Рекомендований	3 місяці ізоніазиду плюс рифапентин, що вводяться один раз на тиждень	Сильна	Середній
Рекомендований	4 місяці рифампіну щодня	Сильна	Середній
Рекомендований	3 місяці ізоніазиду плюс рифампін щодня	Умовна	Дуже низький (B1A-) Низький (B1A+)
Альтернативний	6 місяців ізоніазиду щодня	Сильна Умовна	Середній (B1A-) Середній (B1A+)
Альтернативний	9 місяців ізоніазиду щодня	умовна	Середній

