

РУКОВОДСТВО АКТИВИСТА ПО ПРЕПАРАТУ

РИФАПЕНТИН

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Обновлено в апреле 2020 г.

РИФАПЕНТИН

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Обновлено в апреле 2020 г.

Автор: Майк Фрик (Mike Frick) | Рецензенты: группа консультантов сообщества по исследованиям, Элизабет Бономо (Elizabeth Bonomo), Эрика Лессем (Erica Lessem), Джон Мдлули (John Mdluli), Линдсей МакКенна (Lindsay McKenna), Регина Осих (Regina Osih), и члены Консультативного совета Сообщества – Отделение семейных клинических исследований (FAM-CRU)

I. ВВЕДЕНИЕ И ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В настоящем руководстве обобщена информация о препарате рифапентин, важном терапевтическом средстве для лечения **туберкулезной инфекции (ТБ)**. Лечение ТБ в настоящем руководстве называется профилактической терапией туберкулеза (ПТТ) и является одним из самых эффективных способов профилактики туберкулеза. В отсутствие лечения ТБ может переходить в активную форму туберкулеза, которая характеризуется наличием активных симптомов и способна передаваться от одного человека к другому. Тем не менее, лишь очень небольшая часть людей, которые могут получить пользу от ПТТ, получают эту терапию.

Рифапентин относится к классу препаратов, называемых **рифамицинами**, и является основой новых ПТТ, применяемых в виде коротких курсов. В комбинации со вторым противотуберкулезным препаратом, изониазидом, рифапентин образует режим **ЗНР** (принимается один раз в неделю в течение 12 недель) и режим **1НР** (принимается один раз в день в течение одного месяца). Режимы ЗНР и 1НР представляют собой более короткие альтернативные варианты относительно предшествующего стандарта лечения, называемого профилактической терапией изониазидом (IPT), в рамках которого люди принимают изониазид каждый день в течение от шести до 36 месяцев.

ПТТ преследует две основные цели: 1) защитить людей, которые уже инфицированы бактерией туберкулеза, от развития активного туберкулеза и 2) защитить людей, которые не инфицированы, но подвержены риску заражения туберкулезом, от заражения в первую очередь. Профилактическая терапия является одним из лучших способов обезопасить отдельных людей и семьи от туберкулеза, что, в свою очередь, способствует излечению и нераспространению туберкулезной инфекции в сообществах.

Мы создали это руководство, чтобы предоставить людям, подверженным риску заболевания туберкулезом, а также членам их семей и лицам, осуществляющим уход, знания, необходимые им для принятия обоснованного решения о том, принимать ли ПТТ на основе рифапентина. Чтобы этот выбор был осмысленным, рифапентин должен быть зарегистрирован в стране, доступен в аптеках или медицинских учреждениях и должен быть недорогим по цене, поэтому в настоящем руководстве предлагаются действия, которые люди могут предпринять для содействия предоставлению справедливого доступа к рифапентину. Мы должны предоставить большему количеству людей доступ к новым режимам ПТТ, таким как ЗНР и 1НР, чтобы обеспечить излечение туберкулеза в конкретных семьях и общинах.

II. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ РИФАПЕНТИНА

Крупные международные клинические исследования установили эффективность режимов ЗНР и 1НР в профилактике заболевания туберкулезом. PREVENT-TB, клиническое исследование III фазы, проведенное американскими Центрами по контролю и профилактике заболеваний, оценивало эффективность ЗНР по сравнению с применением изониазида один раз в день в течение девяти месяцев (9Н). В исследование были включены более 8000 пациентов, и было установлено, что режим ЗНР **не уступает** (не хуже) по эффективности режиму 9Н в пла-

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ТБ), иногда называемая латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ), вызывается *Mycobacterium tuberculosis*.

РИФАМИЦИНЫ это класс антибиотиков, который включает в себя препараты рифампицин, рифапентин и рифабутин. Они имеют сходную химическую структуру и механизм действия.

ИНФОРМАЦИЯ О РЕЖИМАХ ПТТ:
Аббревиатуры режимов противотуберкулезной терапии: **Н** = изониазид; **Р** = рифапентин; и **R** = рифампицин (иногда называемый рифампином).

Всемирная организация здравоохранения рекомендует следующие схемы ПТТ:

- **ЗНР** = одновременное применение изониазида и рифапентина один раз в неделю в течение 12 недель
- **1НР** = одновременное применение изониазида и рифапентина один раз в день в течение одного месяца
- **ЗНР** = одновременное применение изониазида и рифампицина один раз в день в течение трех месяцев
- **4R** = применение рифампицина один раз в день в течение четырех месяцев
- **ИРТ** = применение изониазида один раз в день в течение 6, 9, 12 или до 36 месяцев

не профилактики ТБ.¹ Участники, получавшие ЗНР, имели больше шансов завершить лечение по сравнению с теми, кто получал 9Н.

В исследовании PREVENT-TB также оценивали эффективность ЗНР у порядка 400 человек, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и более чем у 900 подростков и детей в возрасте до двух лет. У ЛЖВ режим ЗНР не уступал по эффективности 9Н в профилактике ТБ, и участники исследования, получавшие ЗНР, с большей вероятностью завершали лечение.² Исходя из того, когда началось исследование, участники с ВИЧ в исследовании не получали антиретровирусную терапию (АРТ). Сегодня всегда следует рекомендовать принимать ПТТ вместе с АРТ (см. «Люди, живущие с ВИЧ» ниже). Дети, получавшие ЗНР в исследовании PREVENT-TB, также хорошо переносили терапию и имели больше шансов завершить лечение по сравнению с теми, кто получал 9Н.³

В исследовании BRIEF-TB, проведенном группой по клиническим исследованиям при СПИДе при Национальном институте здравоохранения США (NIH), оценивали эффективность режима 1НР по сравнению с 9Н. В этом исследовании III фазы приняли участие 3000 взрослых, живущих с ВИЧ, и оценивали безопасность, вероятность завершения лечения и эффективность в течение трехлетнего периода последующего наблюдения.⁴ Исследование показало, что режим 1НР не уступает по эффективности 9Н в профилактике туберкулеза и смерти от туберкулеза или от неизвестной причины. Участники, получавшие 1НР, статистически значимо чаще завершали лечение по сравнению с теми, кто получал 9Н. Планируются дальнейшие исследования для оценки эффективности 1НР в других популяциях, включая ВИЧ-негативных людей, детей и беременных женщин.

ЗНР и 1НР выглядят эффективными в клинических исследованиях, но эффективны ли они в условиях реальной клинической практики? Да! Программный опыт применения ЗНР в **Соединенных Штатах Америки**, Австралии, Тайване, Пакистане и других странах показывает, что этот режим безопасен, хорошо переносится большинством людей, которые его принимают, и характеризуется более высокой частотой завершения терапии по сравнению с IPT.^{5,6} Оценка 1НР среди ЛЖВ в популяции, включенной в программу, начнется в ближайшее время.

III. БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ РИФАПЕНТИНА

ПТТ на основе рифапентина безопасна и хорошо переносится. В разных исследованиях ЗНР, по-видимому, представляет меньший риск **гепатотоксичности** по сравнению с IPT, и исследование BRIEF-TB предполагает, что режим 1НР также менее гепатотоксичен.^{7,8} Систематический обзор 15 исследований, сравнивающих ЗНР с другими режимами ПТТ (в основном 9Н), показал, что ЗНР имеет «равную безопасность и эффективность» по сравнению с другими профилактическими режимами.⁹ Отдельный анализ эффективности и токсичности различных режимов ПТТ позволил сделать аналогичные выводы о безопасности и эффективности ЗНР.¹⁰ По сравнению с IPT, ПТТ на основе рифамицина может быть связана с более высоким риском **гематологической токсичности**.

В целом, режим ЗНР достаточно безопасен при самостоятельном применении (применение препарата без контроля врача). Некоторые программы рекомендуют людям, принимающим ЗНР, ежемесячно посещать врача для выявления любых нежелательных явлений и улучшения приверженности терапии.¹¹

Редкие нежелательные явления, называемые реакциями гиперчувствительности, были зарегистрированы как в клинических исследованиях, так и при программном применении рифапентина.¹² Эти реакции часто представляют собой **гриппоподобные симптомы**. Есть некоторые сообщения о случаях **артериальной гипотензии** или **обморока** после применения ЗНР.

Эпизоды гиперчувствительности редки и обычно быстро разрешаются после прекра-

НЕ МЕНЬШАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

означает, что эффективность вмешательства не отличается в худшую сторону от контроля на заранее определенную величину (называемую пределом не меньшей эффективности).

В одном исследовании ЗНР **В 16 ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРОГРАММАХ В США**

сообщалось о более высокой частоте завершения лечения по сравнению с тем, что наблюдалось в исследовании PREVENT-TB (см. Sandul A, et al.).

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ, или токсичность в отношении печени заключается в повреждении печени в связи с применением лекарственного препарата.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ заключается в токсическом действии на кровь и ее компоненты (например, анемия).

ГРИППОПОДОБНЫЕ СИМПТОМЫ могут включать лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и утомляемость.

ГИПОТЕНЗИЯ это аномально низкое артериальное давление.

ОБМОРОК это временная потеря сознания из-за резкого снижения артериального давления.

щения применения лекарственного препарата без каких-либо долгосрочных последствий. В некоторых случаях пациенты с гиперчувствительностью были госпитализированы. В исследовании PREVENT-TB у 3,5 % участников, получавших ЗНР, развились реакции гиперчувствительности, причем многие из них возникали через несколько часов после применения третьей дозы ЗНР (т. е. на третьей неделе 12-недельного курса лечения).¹³

Гиперчувствительность может быть связана с прерывистым режимом дозирования ЗНР¹⁴ один раз в неделю. Причина этих реакций неизвестна, они могут быть вызваны рифапентином, изониазидом или их комбинацией. Некоторые противотуберкулезные препараты могут вызывать реакции чувствительности. Гриппоподобные симптомы наблюдались при прерывистом применении высоких доз рифампицина и, реже, при применении изониазида. Люди, принимающие ЗНР, должны быть проинформированы о небольшом риске возникновения реакций гиперчувствительности и их следует обучить распознавать признаки гиперчувствительности (гриппоподобные симптомы) и немедленно обращаться к врачу при их наличии.

Как и другие препараты класса рифамицина, рифапентин взаимодействует со многими лекарственными препаратами, показанными для лечения других состояний. Кроме того, существуют некоторые важные аспекты, которые следует учитывать при использовании ЗНР в особых популяциях пациентов, таких как беременные женщины, дети и лица, употребляющие наркотики

Люди, живущие с ВИЧ Рифапентин безопасен для применения у ЛЖВ, но взаимодействие между рифапентином и некоторыми антиретровирусными препаратами должно контролироваться (или полностью исключаться с помощью использования других вариантов ПТТ, или путем смены антиретровирусных режимов). ЗНР безопасен при применении с АРТ на основе эфавиренза, ралтегравира и долутегравира. Многие страны переходят от терапии первой линии на основе эфавиренза к терапии первой линии на основе долутегравира (т. е. к режиму TLD, включающему долутегравир, ламивудин и тенофовира дизопроксил фумарат). В недавнем исследовании оценивали безопасность и **фармакокинетику (ФК)** при применении ЗНР с долутегравиром (см. информацию в рамке). Важно отметить, что ЛЖВ в районах, где распространена малярия или тяжелые бактериальные инфекции, должны получать ЗНР вместе с **котримоксазолом**.

Дети, подростки и молодые люди ЗНР можно назначать подросткам и детям в возрасте до двух лет. Исследование, посвященное безопасности и оптимальной дозировке ЗНР у детей в возрасте до двух лет с ВИЧ и без него, было начато в Южной Африке и, как ожидается, отчет о результатах будет опубликован в 2021 г. В исследовании используется удобная для детей лекарственная форма ЗНР, разработанная компанией «Санofi», которая растворяется в воде и имеет вкус манго. В ожидании результатов этого исследования младенцы и дети в возрасте до двух лет, нуждающиеся в ПТТ, могут получать изониазид и рифампицин один раз в день в течение 3 месяцев (ЗНР) или изониазид один раз в день в течение 6 месяцев (6Н). Дети с ВИЧ, получающие АРТ на основе эфавиренза, могут получать режим ЗНР, который доступен в виде удобной диспергируемой в воде лекарственной форме для детей. Режим 6Н предпочтителен для детей с ВИЧ, получающих невирапин, лопинавир-ритонавир или долутегравир, поскольку он не требует коррекции дозы АРТ. Изониазид также поставляется в форме удобных диспергируемых таблеток для детей. До тех пор, пока препарат ЗНР для детей компании «Санofi» не станет доступным, даже дети старше двух лет могут получать ЗНР или 6Н, если они не в состоянии проглотить таблетки, из-за большого количества таблеток в режиме ЗНР (см. «Информация о дозировке рифапентина» ниже).

Беременные женщины Беременность увеличивает риск прогрессирования туберкулезной инфекции до активного туберкулеза, что делает беременных женщин приоритетной популяцией для назначения ПТТ. Рифапентин в настоящее время не рекомендуется применять у беременных женщин из-за отсутствия данных о безопасности применения рифапентина во время беременности. Недавние исследования

ФАРМАКОКИНЕТИКА

включает в себя изучение того, какие изменения претерпевает препарат в организме, рассматривая такие аспекты, как передвижение препарата в организме или изменение концентрации и распределения препарата в пространстве и времени.

КОТРИМОКСАЗОЛ — это антибиотик, который состоит из двух препаратов, триметоприма и сульфаметоксазола, и назначается ЛЖВ для профилактики серьезных бактериальных инфекций, таких как пневмония или токсоплазмоз.

Международная сеть клинических исследований у беременных, детей и подростков с СПИДом (IMPAACT) при американском NIH является крупнейшей сетью по клиническим исследованиям, посвященным изучению ВИЧ и туберкулеза у детей, подростков и беременных женщин.

продолжают заполнять этот критический пробел в знаниях. В марте 2020 г. исследователи из сети IMPAACT представили результаты исследования, показавшего, что беременные женщины могут принимать ту же дозу рифапентина, что и небеременные.¹⁵ В ходе исследования оценивали уровни экспозиции препарата (измеряемые в крови) и то, как быстро рифапентин выводится из организма женщины во время беременности и после родов (послеродовой период), а также оценивали различия между женщинами с ВИЧ и без него. У беременных женщин с ВИЧ, получавших АРТ на основе эфавиренза, рифапентин выводился из организма быстрее, чем у беременных женщин без ВИЧ, что приводило к уменьшению экспозиции на 30 %. Важно отметить, что эти более низкие показатели экспозиции препарата оставались в пределах клинически эффективного диапазона экспозиции препарата. Следовательно, ни состояние беременности, ни ВИЧ-положительный статус не требуют изменения дозы рифапентина.

Дизайн описанного выше исследования не был разработан для тщательной оценки безопасности применения рифапентина во время беременности. Перед публикацией официальных рекомендаций о том, что беременные женщины могут безопасно принимать ПТТ на основе рифапентина необходимо проведение рандомизированного клинического исследования для определения оптимальных сроков применения и безопасности ЗНР и 1НР во время беременности. До тех пор беременные женщины с риском развития туберкулеза могут получать IPT, хотя вопрос о том, когда начинать применение IPT — во время беременности или после родов, требует тщательного рассмотрения.

ЦЕНТР ВНИМАНИЯ: НАЗНАЧЕНИЕ ЗНР С ТЕРАПИЕЙ ВИЧ НА ОСНОВЕ ДОЛУТЕГРАВИРА

В марте 2019 г. исследователи из Центра исследований туберкулеза Джона Хопкинса и Института Аурум представили результаты исследования фазы I/II, оценивающего безопасность и фармакокинетику одновременного применения ЗНР и долутегравира. В исследовании, получившем название DOLPHIN, приняли участие 60 взрослых с ВИЧ, которым была назначена АРТ на основе долутегравира (TLD) и ЗНР.

Исследование DOLPHIN стремилось ответить на два вопроса: 1) безопасно ли одновременное применение ЗНР с АРТ на основе долутегравира 2) если да, то нужно ли корректировать дозу долутегравира. Ответ на эти вопросы важен, поскольку долутегравиры и ЗНР имеют преимущества перед альтернативными режимами АРТ и ПТТ, и поэтому многие программы лечения ВИЧ и туберкулеза, вероятно, будут использовать их вместе. В то же время рифамицины, такие как рифапентин, могут ускорить метаболизм АРТ-препаратов в организме, включая долутегравиры, что может потребовать увеличения дозы долутегравира для поддержания вирусной супрессии ВИЧ при одновременном применении этих двух препаратов.

1. Результаты оценки безопасности: совместное применение ЗНР с долутегравирами было безопасным, при этом было зарегистрировано очень небольшое количество нежелательных явлений. Случаев смерти не было. Все 60 участников завершили полный курс применения ЗНР.
2. Результаты оценки фармакокинетики: рифапентин снижал концентрацию долутегравира, но не на клинически значимую величину, поэтому все участники получали стандартную дозу долутегравира (50 мг один раз в день) без коррекции дозы. У всех участников с ВИЧ наблюдалась вирусная супрессия во время применения ЗНР. У одного участника было зарегистрировано обнаружимое значение вирусной нагрузки ВИЧ, но это произошло через четыре недели после завершения терапии ЗНР и было сочтено не связанным с рифапентином.

Основной вывод: ЗНР можно безопасно использовать с АРТ на основе долутегравира без коррекции дозы долутегравира. Благодаря этим результатам национальные правительства могут уверенно внедрять ЗНР в программы борьбы с ВИЧ, а доноры, включая Чрезвычайный план президента по оказанию помощи больным СПИДом (PEPFAR) и Международный фонд, должны поддерживать страны в приобретении ЗНР для включения в ПТТ в качестве важной части программы клинической помощи при ВИЧ

Будущие исследования: в исследовании DOLPHIN были включены ЛЖВ, которые уже получали АРТ на момент исследования, у которых была вирусная супрессия и которые были переведены с режима на основе эфавиренза на режим TLD. Возникает вопрос о том, могут ли режимы ЗНР и TLD быть начаты одновременно у людей, которые впервые начинают получать АРТ (ранее не получавшие АРТ). Последующее исследование под названием DOLPHIN II будет оценивать безопасность и фармакокинетику при одновременном начале применения ЗНР и TLD у ранее не получавших АРТ людей и, как ожидается, будет начато в 2020 г.

Исследование TB APPRISE единственное клиническое исследование IPT в этой популяции, выявило более высокую частоту неблагоприятных исходов беременности среди женщин с ВИЧ, которые принимали IPT во время беременности, по сравнению с теми, кто делал это после родов.¹⁶ Этот более высокий риск сохранялся после учета того, были ли у участницы исследования известные факторы риска неблагоприятного исхода беременности (например, низкое значение содержания CD4-Т-клеток, туберкулезная инфекция, многоплодная беременность).¹⁷ Всемирная организация здравоохранения (**ВОЗ**) продолжает рекомендовать беременным женщинам с ВИЧ принимать IPT и не откладывать применение ПТТ до послеродового периода.¹⁸ Женщины, получающие IPT во время беременности или послеродового периода, должны находиться под пристальным наблюдением, тем более что риск гепатотоксичности выше во время беременности и после родов.¹⁹ Рифампицин также безопасен при беременности, и некоторые специалисты в области здравоохранения предпочитают использовать ПТТ на основе рифампицина (например, 4R). Решение о том, какой режим ПТТ принимать и когда начинать лечение, должно приниматься совместно беременной женщиной и врачом после открытого взвешивания всех рисков и потенциальной пользы.

Женщины, которые хотят избежать беременности Женщины, желающие избежать беременности, должны знать, что рифапентин (как и другие рифамицины) снижает эффективность гормональных контрацептивов.²⁰ Эти люди должны рассмотреть возможность использования другой или дополнительной формы контрацепции при применении ПТТ на основе рифапентина. В одном исследовании 44 женщины, живущие с ВИЧ, получали изониазид и рифампицин во время продолжения фазы лечения активного туберкулеза вместе с препаратом **Депо-Провера (DMPA)**. Рифампицин снижал уровень DMPA, и 12 % женщин в исследовании имели субтерапевтические уровни прогестина, что указывало на возможную неэффективность контрацепции.²¹ Увеличение частоты инъекций DMPA (например, выполнение инъекции каждые 8–10 недель вместо каждых 12 недель) может способствовать поддержанию эффективности контрацепции при применении рифампицина.²² DMPA еще не изучали в комбинации с ЗНР или 1НР, поэтому неясно, является ли более частое введение DMPA возможным у женщин, которые получают ПТТ на основе рифапентина и хотят избежать беременности.

Люди, получающие лечение от вируса гепатита С (ВГС) Рифамицины, включая рифапентин, не рекомендуются к применению со многими противовирусными препаратами прямого действия (**DAA**), используемыми для лечения ВГС.²³ Это связано с тем, что рифамицины могут снижать концентрацию препаратов для лечения ВГС до субтерапевтических уровней. Люди с ВГС должны проконсультироваться со своим врачом о начале ПТТ на основе рифапентина до или после завершения лечения инфекции, вызванной ВГС.

Люди, употребляющие наркотики (ЛУН) Среди ЛУН наблюдается более высокая распространенность туберкулезной инфекции и заболеваемость туберкулезом.²⁴ Рифапентин систематически не изучали у ЛУН. Однако известно, что рифампицин уменьшает экспозицию **опиоидной заместительной терапии (OST)**, например метадона и бупренорфина.²⁵ У некоторых людей это приводит к синдрому отмены опиатов. По этой причине пациентов, получающих ЗНР с OST, следует тщательно контролировать на предмет признаков синдрома отмены опиатов и других нежелательных явлений. Увеличение дозы метадона или бупренорфина при применении рифамицинов может уменьшить риск развития синдрома отмены препарата. Режим IPT безопасен для использования у ЛУН, хотя большое значение имеет тщательный контроль за токсическим действием на печень.²⁶ Употребление наркотиков никогда не должно восприниматься как общее обоснование отказа в ПТТ; это обязанность специалистов в области здравоохранения проактивно контролировать вероятность лекарственного взаимодействия у ЛУН безопасным способом.

В исследовании **TB APPRISE** обнаружили, что беременные женщины с ВИЧ, получавшие IPT во время беременности, имели более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, когда различные исходы, включая преждевременные роды, низкую массу тела при рождении, гибель плода и врожденные аномалии (врожденные дефекты), оценивали вместе. Риск не был выше, когда оценивали только различные исходы, за исключением низкой массы тела при рождении.

Что касается IPT и беременности, в руководстве **ВОЗ** по ПТТ говорится: «систематическая отсрочка применения IPT до послеродового периода у беременных женщин, живущих с ВИЧ, лишила бы их значимой защиты в тот период, когда они в высокой степени подвержены риску туберкулезной инфекции.»

DMPA – это инъекционная лекарственная форма контрацептива, содержащая гормон прогестин.

Организм перерабатывает многие **DAA** в печени с помощью таких ферментов, как цитохром P450. Эти ферменты играют важную роль в метаболизме лекарственных препаратов и индуцируются рифамицинами, что приводит к более быстрому метаболизму и снижению концентрации лекарственных препаратов.

OST – это один из видов вмешательства по снижению вреда при употреблении наркотиков. OST позволяет лечить опиоидную зависимость путем замены опиоидов (например, героина) на рецептурные препараты, которые помогают контролировать или уменьшать тягу к опиоидам и предотвращать внезапный синдром отмены.

IV. ИНФОРМАЦИЯ О ДОЗИРОВКЕ РИФАПЕНТИНА

В режиме **ЗНР** для взрослых 900 миллиграммов (мг) рифапентина принимают одновременно с 900 мг изониазида вместе с добавкой **витамина В6**. Каждую дозу ЗНР принимают один раз в неделю. Весь режим ЗНР состоит из 12 доз, которые должны быть приняты в течение 12 недель.

В режиме **1НР** для взрослых 600 мг рифапентина принимают одновременно с 300 мг изониазида вместе с витамином В6. Каждую дозу 1НР принимают один раз в день. Режим включает в общей сложности 30 доз, которые должны быть приняты в течение одного месяца (30 дней).

Изониазид, используемый в режимах ЗНР и 1НР, поставляется в таблетках по 300 мг. Рифапентин в настоящее время выпускается в двух лекарственных формах:

1. «Санофи» производит рифапентин в виде таблеток по 150 мг. Эти таблетки рифапентин 150 мг упакованы вместе с таблетками изониазид 300 мг, образуя дозу режима ЗНР. Если вы используете препарат компании «Санофи», это означает, что каждая доза ЗНР требует приема 10 таблеток: шесть таблеток рифапентина, три таблетки изониазида и одна таблетка витамина В6 (см. иллюстрацию).
2. Компания «Маклеодс» производит комбинированный препарат с фиксированными дозами (КФД), который объединяет рифапентин 300 мг и изониазид 300 мг в одной таблетке. При использовании препарата компании «Маклеодс» каждая доза режима ЗНР требует приема четырех таблеток: трех таблеток КФД рифапентин-изониазид и одной таблетки витамина В6 (см. иллюстрацию).

Комбинируя рифапентин и изониазид в одной таблетке, КФД компании «Маклеодс» уменьшает количество таблеток в режиме ЗНР. Это позволяет улучшить приемле-

ВИТАМИН В6 назначают одновременно с ЗНР и 1НР для профилактики периферической невропатии, ощущения онемения, покалывания или боли в руках и ногах, симптомов, которые свидетельствуют о повреждении нервов. Периферическая невропатия является побочным эффектом при применении изониазида и обычно обратима.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ: РАСЧЕТ ТАБЛЕТОК НА ДОЗУ В РЕЖИМЕ ЗНР И 1НР ДЛЯ РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РИФАПЕНТИНА И ИЗОНИАЗИДА

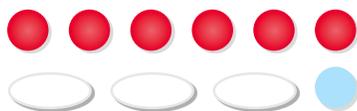
ЗНР = 900 мг изониазида (INH), 900 мг рифапентина (RPT) и витамин В6

1НР = 300 мг INH, 600 мг RPT и витамин В6

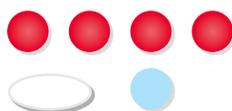
 = Рифапентин (RPT)  = Изониазид (INH)  = Витамин В6  = INH/RPT

Количество таблеток препарата производства «Санофи»: отдельные таблетки INH = 300 мг и RPT = 150 мг

ЗНР



1НР



Количество таблеток препарата производства «Маклеодс»: комбинированный препарат с фиксированной дозой INH/RPT: (INH = 300 мг, RPT = 300 мг)

ЗНР



1НР



мость режима, облегчая применение каждой дозы в полном объеме. Другие производители дженериков разрабатывают новые лекарственные формы рифапентина, которые аналогичным образом уменьшат количество принимаемых таблеток, например, предлагая рифапентин в виде таблеток по 300 мг (вместо нынешнего варианта по 150 мг). Таблетки рифапентина 300 мг будут особенно хорошо снижать нагрузку в виде количества принимаемых таблеток в режиме 1НР. При использовании таблеток рифапентина и изониазида по 300 мг каждая доза режима 1НР будет включать четыре таблетки: две таблетки рифапентина по 300 мг, одна таблетка изониазида по 300 мг и одна таблетка витамина В6.

КФД ЗНР компании «Маклеодс» **биоэквивалентен** дозе ЗНР, состоящей из отдельных таблеток рифапентина и изониазида. Это означает, что не должно быть никаких клинических различий с точки зрения эффективности или **биодоступности** КФД и отдельных таблеток. КФД не рекомендуется к применению у подростков и детей младше 15 лет. Некоторые программы противотуберкулезной терапии подразумевают измельчение таблетки для взрослых для ее применения у детей. Компания «Маклеодс» не проводила исследования измельченных таблеток, поэтому КФД не следует делить или измельчать с целью применения частичной дозы.

Когда принимать рифапентин: если это возможно, следует принимать рифапентин с пищей, так как прием препарата с едой (особенно с небольшим количеством жира) повышает биодоступность рифапентина.

Не удивляйтесь: таблетки рифапентина имеют красный цвет, и люди, принимающие рифапентин, могут заметить, что их моча, пот или слезы становятся красными или оранжевыми. Этот эффект не наносит вреда и исчезнет вскоре после окончания лечения.

V. ДОСТУП К РИФАПЕНТИНУ

До недавнего времени единственным поставщиком рифапентина с **гарантированным качеством** была компания «Санofi». Эта монополия способствовала первоначальной высокой цене препарата. В октябре 2019 г. компания «Санofi» заключила сделку с Юнитэйд и Международным фондом о снижении цены рифапентина на 66 % для 100 стран, соответствующих определенным критериям.²⁷ В соответствии с соглашением цена рифапентина упала с 45 долларов США за курс лечения ЗНР до 15 долларов США за курс лечения на пациента. Если учесть стоимость изониазида и витамина В6, то общая стоимость ЗНР составит примерно 17 долларов США за курс лечения на пациента. В соответствии с соглашением цена рифапентина упала с 45 долларов США за курс лечения ЗНР до 15 долларов США за курс лечения на пациента. Если учесть стоимость изониазида и витамина В6, то общая стоимость ЗНР составит примерно 17 долларов США за курс лечения на пациента.

В 2020 г. индийский производитель дженериков «Маклеодс Фармасьютикалз» представит КФД для режима ЗНР. По соглашению с Юнитэйд, полный курс лечения пациента КФД препаратом компании «Маклеодс» в рамках режима ЗНР будет стоить 15 долларов США, что лишь немного ниже цены 17 долларов за курс на пациента при использовании препарата компании «Санofi».²⁸ Эта цена применяется к правительствам и международным организациям, осуществляющим закупки для 138 стран. Цена в 15 долларов США – это предельная цена, которая будет действовать до 31 декабря 2021 г.

Два препарата являются **БИО-ЭКВИВАЛЕНТНЫМИ** и существенная разница в скорости и степени абсорбции отсутствует, в результате чего действующее вещество становится доступным в организме. Проще говоря, биоэквивалентность сравнивает два препарата с точки зрения их биодоступности.

БИОДОСТУПНОСТЬ это доля препарата, которая поступает в кровоток после применения препарата и поэтому способна оказывать активное действие. Она измеряет скорость и степень, в которой лекарственный препарат всасывается и становится доступным в месте осуществления своего действия.

Препарат с **гарантированным качеством** это препарат, который был оценен и одобрен регуляторным органом (например, Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США, Европейским агентством по лекарственным средствам) или в рамках программы предварительной квалификации ВОЗ.

Что касается обеспечения качества КФД, препарат компании «Маклеодс» в рамках режима ЗНР проходит проверку в рамках программы преквалификационного отбора ВОЗ и получил положительное заключение от группы экспертов Международного фонда, что означает, что страны могут приобрести препарат с использованием ресурсов Международного фонда. Отдельный процесс обеспечения качества, контролируемый правительством Соединенных Штатов Америки, сделает препарат пригодным для закупок в рамках программ **PEPFAR**.²⁹

Помимо компании «Маклеодс», по крайней мере, еще один производитель дженериков, как ожидается, вскоре будет проходить процедуру предварительной квалификации для препарата рифапентин (вероятно, для КФД рифапентин-изониазид и возможно для рифапентина 300 мг в таблетках). Внедрение дополнительных дженериковых препаратов рифапентина с гарантированным качеством должно повысить доступность, обеспечить наличие в аптеках или медицинских учреждениях и приемлемость цены на препарат за счет внедрения конкуренции между многочисленными поставщиками. Но обеспечение того, чтобы рифапентин стал доступным для всех, кто может получить пользу от этого важного противотуберкулезного препарата, потребует повышенной бдительности и определенных действий со стороны активистов (см. информацию в рамке).

ПРЕПЯТСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТЬЮ

Рифапентин – это старый препарат, впервые открытый в 1960-х годах. Это означает, что любые **патенты** на рифапентин давно истекли.³⁰ Изониазид был впервые одобрен для лечения ТБ в 1950-х и не был запатентован. Интеллектуальная собственность не создавала препятствий для доступа к рифапентину и не считалась основным фактором, определяющим первоначальную высокую цену ЗНР. Однако в 2014 г. компания «Санофи» подала заявки на патенты на два препарата КФД в рамках ЗНР, один из которых был разработан для взрослых и один для детей в 69 странах/территориях.³¹ Если бы эти патенты были выданы и применены, они могли бы обеспечить компании «Санофи» монополию на эти лекарственные формы КФД в рамках режима ЗНР до 2034 г., делая невозможным выпуск эквивалентных дженериков или вынуждая производителей дженериков обходить патенты компании «Санофи», разрабатывая альтернативные, менее прямые способы комбинирования рифапентина и изониазида. Это предотвратило бы потенциальную конкуренцию дженериков для повышения доступности, наличия в аптеках и медицинских учреждениях и приемлемости цены ЗНР для людей с риском развития туберкулеза.

Патенты предназначены для поощрения инноваций. В случае с КФД в рамках ЗНР, называние двух очевидных комбинаций лекарственных препаратов с историей в два десятка лет инновационными, не должно вызывать ничего, кроме недоверия. В конце 2019 г. активисты в Индии и Таиланде подали предварительные патентные возражения, призывая национальные патентные органы отклонить обе заявки. В возражениях они утверждали, что содержащиеся в патенте формулы компании «Санофи» не удовлетворяют основным критериям патентоспособности, таким как новизна и неочевидность. Примерно в то же время компания «Санофи» отозвала свои патентные заявки из Европейского патентного ведомства, а также из ведомств Индонезии и Индии.³³ Активисты теперь призывают компанию «Санофи» отозвать свои патентные заявки на КФД в рамках ЗНР везде, где они еще находят на рассмотрении, и отказаться от своих патентов в странах, где они уже были выданы

PEPFAR является крупнейшим источником донорского финансирования на борьбу с ВИЧ во всем мире и важной поддержкой деятельности по борьбе с ТБ/ВИЧ, включая ПТТ. PEPFAR называет ЗНР «предпочтительным режимом ПТТ для взрослых и подростков» и ожидает адекватных поставок во все страны мира.

ПАТЕНТЫ это разновидность интеллектуальной собственности, своего рода «право собственности», которое позволяет владельцам запатентованного препарата исключать производство и продажу этого препарата другими компаниями в течение определенного периода времени.

Чтобы получить **БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ** о заявке на патент на КФД ЗНР от компании «Санофи», см. публикацию TAG *Isoniazid/Rifapentine (ЗНР) Access Roadmap and Patent Landscape*

ТАБЛИЦА: ПРЕПАРАТЫ РИФАПЕНТИНА, ВЫПУЩЕННЫЕ НА РЫНОК, И НАХОДЯЩИЕСЯ НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ РАЗРАБОТКИ

Какие компании производят рифапентин?	Какой(-ие) препарат(-ы) рифапентина они производят?	Сколько стоит рифапентин?	В каких странах и территориях зарегистрирован рифапентин для лечения туберкулезной инфекции?
«Санофи»	RPT таблетки 150 мг	<u>Через глобальное соглашение о доступе:</u> RPT 150 мг = 5 долл. США/блистерная упаковка по 24 таблетки Это приравнивается к 15 долл. США за RPT на полный курс ЗНР. Это приравнивается к 25 долл. США за RPT на полный курс 1НР. <u>В Соединенных Штатах Америки:</u> RPT 150 мг = 24 долл. США/блистерная упаковка по 24 таблетки Это приравнивается к 72 долл. США за RPT в полном курсе ЗНР.	По состоянию на 24 марта 2020 г. компания «Санофи» зарегистрировала рифапентин в Соединенных Штатах Америки (2014 г.), на Тайване (2017 г.), в Гонконге (2017 г.), на Филиппинах (2018 г.), в Таиланде (2018 г.), Индонезии (2018 г.), Южной Африке (2018 г.), Индии (2019 г.), Монголии (2019 г.), Сингапуре (2019 г.), Мьянме (2019 г.), Демократической Республике Конго (2019 г.) и Гане (2020 г.).* Это охватывает 6 из 30 стран с высоким бременем ТБ и 6 из 30 стран с высоким бременем ТБ/ВИЧ.
«Санофи»	КФД препарат в рамках ЗНР, таблетки, растворимые в воде для детей (150 мг INH, 150 мг RPT) Отдельная таблетка RPT, растворимая в воде, для детей (100 мг RPT)	НП	Проходит оценку в рамках клинических исследований; еще не выпущен на рынок.
«Маклеодс»	КФД таблетки ЗНР (300 мг INH, 300 мг RPT)	<u>Через соглашение Юнитэйд:</u> Упаковка из 36 таблеток КФД (один курс на пациента) = 15 долл. США	Получено одобрение ERP Международного фонда, ожидается одобрение PQ ВОЗ. Регуляторные досье были поданы в 10 странах.**
Другие поставщики дженериков	RPT таблетки 300 мг КФД таблетки ЗНР (300 мг INH, 300 мг RPT)	НП	В стадии разработки; подачи ВОЗ PQ ожидаются в 2020 или 2021 гг.

ERP = группа экспертов Международного фонда по обзору фармацевтических препаратов; КФД = комбинированный препарат с фиксированными дозами; INH = изониазид; мг = миллиграмм; НД = недоступно; PQ = предквалификация ВОЗ; RPT = рифапентин

* Компания «Санофи» не делилась информацией о текущих и планируемых подачах в регуляторные органы.

** Компания «Маклеодс» публично не сообщала, в каких странах и территориях она подала заявку на регистрацию или о приоритетных странах для будущих подач в регуляторные органы.

Примечания:

1. Рифапентин также зарегистрирован в Чили, хотя этот препарат не производится компанией «Санофи» или «Маклеодс».
2. Рифапентин производится в Китае, хотя этот препарат не является препаратом с гарантированным качеством.

VI. НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ. КЛЮЧЕВЫЕ СООБЩЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ЗАЩИТЫ ИНТЕРЕСОВ

Профилактическая терапия туберкулеза спасает жизни. Нет никаких сомнений в том, что ПТТ спасает жизни, предотвращает симптомы заболевания и уменьшает страдания. Некоторые из самых сильных доказательств получены в ходе исследования TEMPRANO, в котором оценивали применение IPT у ЛЖВ в Кот-д'Ивуаре. Среди участников, получавших IPT, наблюдали снижение смертности на 37 %, независимо от того, принимали ли они также АРТ, причем среди тех, кто получал как IPT, так и АРТ была отмечена наилучшая защита от тяжелого заболевания и смерти.³⁴ Нескольких миллионов случаев смерти от туберкулеза можно было бы избежать, если бы режим IPT был внедрен во всем мире, когда ВОЗ рекомендовала ее программное использование в 2008 г.³⁵ Короткий курс ПТТ на основе рифапентина может обладать еще большим потенциалом для спасения жизней. *Активисты должны требовать, чтобы ПТТ предлагалась всем людям, подверженным риску заболевания туберкулезом, и повышать осведомленность о ПТТ в сообществах, в которых распространен туберкулез, чтобы люди могли запросить доступ к ПТТ в соответствии со своими правами.*

Рифапентин является важным противотуберкулезным препаратом и краеугольным камнем новых режимов ПТТ Все страны должны иметь руководства по ПТТ, которые включают ЗНР и 1НР. Страны должны своевременно обновлять руководства по мере того, как становятся доступны данные о безопасности использования ЗНР во время беременности и у детей в возрасте от 0 до 2 лет. Руководство должно соответствовать продолжающимся исследованиям для разработки еще более безопасных и коротких по продолжительности режимов лечения. Международные доноры, в частности Международный фонд и PEPFAR, должны оказывать финансовую поддержку странам в увеличении поставок ПТТ на основе рифапентина в качестве стандартной и неотъемлемой части программ борьбы с туберкулезом и ВИЧ. *Активисты должны привлекать правительства стран и донорские агентства к ответственности за внедрение ПТТ на основе рифапентина в соответствии с международными руководствами и пополняющимися научными данными.*

Необходимо увеличить поставки рифапентина. Ограниченное предложение является главным препятствием для доступности рифапентина теперь, когда цена на препарат упала значительно ниже предыдущего уровня, связанного с невозможностью приобретения препарата. В 2020 г. спрос на рифапентин со стороны стран и финансируемых донорами программ борьбы с туберкулезом и ВИЧ значительно превысит объемы, которые способны производить компании «Санофи» и «Маклеодс». По прогнозам компаний «Маклеодс» в 2020 г. будет произведен препарат на 800 000 курсов лечения пациентов ЗНР, а компания «Санофи» может произвести препарат только на 600 000 курсов лечения.³⁶ С учетом глобальных целей, заключающихся в предоставлении доступа к ПТТ, по крайней мере, 30 миллионам человек к 2022 г., существующие производители должны будут значительно увеличить производственные мощности, и на рынок должны выйти новые производители рифапентина. *Активисты должны поддержать выход на рынок дополнительных производителей дженериков и призвать компании «Санофи» и «Маклеодс» увеличить производство рифапентина для удовлетворения спроса во всех странах мира.*

Более низкая цена для некоторых стран должна стать доступной ценой для всех. Сделки, заключенные глобальными донорами с «Санофи» и «Маклеодс», распространяются соответственно на 100 и 138 стран с преимущественно низким и средним уровнем дохода. Эти соглашения значительно повысили доступность ЗНР для государственных покупателей в этих странах, где проживает большинство людей, предположительно инфицированных туберкулезом. Но есть разница между более низкой ценой для некоторых людей и низкой ценой для всех. Эта разница более чем символична: цена рифапентина остается высокой во многих местах, особенно в странах с низким уровнем заболеваемости, которые могли бы иметь реальный шанс на ликвидацию туберкулеза при условии доступа к более коротким режимам ПТТ, таким как ЗНР. В Соединенных Штатах Америки, например, компания «Санофи» продает рифапентин за 72 долл. США/пациент-курс ЗНР. Установление одной цены для одной группы стран и более высокой цены для другой группы стран на один и тот же препарат, произведенный на одном и том же объекте, необоснованно в мире, где программы борьбы с туберкулезом повсеместно недостаточно обеспечены ресурсами. Справедливый и стабильный доступ к рифапентину будет зависеть от дальнейшего снижения цен во всех странах мира.

Исходя из того, сколько стоит производство рифапентина, и предполагая достаточные объемы продаж, ЗНР может стоить всего 10 долларов на одного пациента. Чтобы достичь этой более доступной цены, должно произойти несколько вещей:

1. На рынок должны выйти дополнительные поставщики. Внедрение компанией «Маклеодс» КФД в рамках ЗНР и ожидаемый выход на рынок других производителей дженериков должны положить конец давней монополии компании «Санофи» на рифапентин гарантированного качества. *Активисты должны поддерживать выход на рынок дополнительных производителей дженериков и возлагать ответственность на всех поставщиков за справедливое и доступное ценообразование рифапентина, требуя единой глобальной доступной цены для всех стран.*
2. Объемы должны расти, и покупатели должны скооперироваться, чтобы объединить спрос и договориться о более низких ценах. Объединение закупок путем приобретения рифапентина через Международный фонд лекарственных средств (GDF) поможет консолидировать спрос и создать позитивную, предсказуемую динамику рынка, которая будет стимулировать падение цен по мере роста объемов. *Активисты должны формировать общественный спрос на рифапентин и поощрять правительства к объединению спроса, покупая рифапентин через GDF.*

Рифапентин – это благо для обществ всех стран. Попытка компании «Санофи» запатентовать лекарственные формы для взрослых и детей для КФД в рамках ЗНР особенно неоправданна, учитывая, что **государственное финансирование** лежало в основе подавляющего большинства исследований ЗНР и 1НР. Компания «Санофи» не является оригинальным новатором, создателем рифапентина. На протяжении пяти десятилетий рифапентин переходил от одной фармацевтической компании к другой: «у него было много частных владельцев и в основном государственных благотворительных организаций».³⁷ Общественность имеет право извлекать выгоду из государственных инвестиций в науку. Поэтому компания «Санофи» и другие производители обязаны сделать рифапентин доступным для всех таким образом, чтобы он соответствовал статусу препарата в качестве всемирного блага, разработанного главным образом за счет государственных ресурсов. Активисты должны призвать компанию «Санофи» отозвать свои патентные заявки на ЗНР во всех странах, где они еще находятся на рассмотрении, и отказаться от своих патентов в тех странах, где они уже были выданы.

ПТТ должна быть интегрирована в системы оказания медицинской помощи, ориентированные на людей. Только доступа к таблеткам недостаточно для профилактики туберкулеза. ПТТ будет более мощной и устойчивой при условии интеграции в комплексные системы оказания медицинской помощи. Одним из успешных подходов в области ВИЧ является **дифференцированное предоставление услуг (DSD)**. Делая пациента объектом предоставления услуг, модели DSD способствуют завершению терапии и сохранению вовлеченности в процесс получения медицинской помощи. Для ЛЖВ ПТТ может быть включена в существующие модели DSD.³⁸ Например, Национальная сеть людей, живущих с ВИЧ в Зимбабве, уже предприняла шаги по внедрению ПТТ в платформы DSD, такие как общественные группы пополнения АРТ, группы поддержки приверженности под руководством коллег и экспертные сети пациентов.³⁹ Программы общественного здравоохранения должны проявлять креативность в представлении того, как выглядит DSD для ВИЧ-негативных людей, получающих ПТТ. *Активисты должны работать с программами по борьбе с туберкулезом и ВИЧ для разработки гибких и адаптируемых методов осуществления ПТТ, ориентированных на целостные потребности людей в области здравоохранения.*

Предоставление ПТТ всегда должно основываться на правах человека и уважении к пациенту. Выбор, связанный с применением ПТТ (или не применением ПТТ) всегда должен осуществляться индивидуально, на основе предоставленной полной информации и без принуждения. По определению, люди с туберкулезной инфекцией не являются больными и поэтому не представляют никакого риска для других. Риск прогрессирования туберкулезной инфекции до активного туберкулеза значительно выше в некоторых группах, таких как ЛЖВ, очень маленькие дети и люди, которые были недавно инфицированы. Однако в целом только у 5–10 % людей с туберкулезной инфекцией в какой-то момент жизни развивается активная туберкулезная инфекция. Лечение всегда несет в себе некоторый риск побочных эффектов, поэтому понимание индивидуальных аспектов соотношения риска и пользы от применения ПТТ необходимо для принятия обоснованного решения. В руководстве ВОЗ по этике в борьбе с ТБ четко говорится, что применение ПТТ никогда не должно быть обязательным.⁴⁰ *Активисты должны повышать осведомленность о ПТТ на основе рифапентина, делиться знаниями о том, как предотвратить туберкулез в общинах, и обеспечивать, чтобы усилия по профилактике туберкулеза основывались на правах человека и уважении к индивидуальному принятию решения.*

ОСНОВНЫМИ ГОСУДАРСТВЕННЫМИ СПОНСОРАМИ усилий по разработке рифапентина являются Центры США по контролю и профилактике заболеваний, Национальные институты здравоохранения США, Агентство США по международной разработке, Юнитэйд и Партнерство по клиническим исследованиям в Европе и развивающихся странах.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ УСЛУГ позволяет адаптировать услуги по борьбе с ВИЧ к потребностям, предпочтениям и ожиданиям ЛЖВ, одновременно снижая ненужную нагрузку на поставщиков медицинских услуг. Международное общество по СПИДу разработало ресурсы DSD, в том числе для ПТТ, см. на сайте www.differentiatedservicedelivery.org.

VII. ВОПРОСЫ ОТ СООБЩЕСТВА

В рамках финансируемого Юнитэйд **проекта IMPAACT4TB Группа** «Действенное лечение» (TAG) оказала поддержку гражданскому обществу и организациям в рамках сообщества в 12 странах в улучшении осведомленности и повышении спроса на ЗНР в сообществах, в которых распространен туберкулез и ВИЧ. Эти усилия вызвали множество общественных диалогов по ПТТ. В Бразилии, Камбодже или Зимбабве члены сообществ часто задают подобные вопросы. Ниже приведены ответы на некоторые из наиболее часто задаваемых вопросов.

Вопрос: *Достаточно ли одного курса ЗНР для защиты от туберкулеза?*

Ответ: Да, один курс ЗНР обеспечивает длительную защиту от туберкулеза. В рандомизированном контролируемом исследовании под названием WHIP3TB сравнивали эффективность и безопасность однократного применения ЗНР по сравнению с двухкратным применением ЗНР (один раз в год в течение двух лет, подход, называемый периодическим ЗНР или рЗНР) среди ЛЖВ в Южной Африке, Эфиопии и Мозамбике. Как ЗНР, так и рЗНР были безопасны, и участники, которые получили один курс ЗНР, имели не больше шансов заболеть туберкулезом в течение двухлетнего периода последующего наблюдения по сравнению с участниками, которые получали курс ЗНР дважды.⁴¹ Важно отметить, что все участники исследования WHIP3TB получали АРТ. Этот вывод указывает на то, что ЗНР обеспечивает длительную защиту от туберкулеза среди ЛЖВ, получающих АРТ, даже в странах с высокими показателями передачи туберкулеза. Нет необходимости повторять курс ЗНР ежегодно, осведомленность об этом должна облегчить и сделать менее дорогостоящим увеличение масштаба закупок ЗНР по всему миру.

Вопрос: *Существует ли причина принимать ПТТ более одного раза?*

Ответ: Один курс ПТТ должен обеспечить достаточную защиту от туберкулеза для большинства людей. Однако есть несколько сценариев, в которых применение ПТТ более одного раза может принести большую пользу. Во-первых, если кто-то завершает курс ПТТ, а затем снова подвергается воздействию туберкулеза (например, если кто-то в семье заболевает туберкулезом), он должен пройти еще один курс ПТТ. В целом, каждый новый контакт с туберкулезом – это возможность предотвратить туберкулез, получая ПТТ. Во-вторых, некоторые страны решили предлагать ЗНР всем ЛЖВ, даже если человек принимал IPT в какой-то момент в прошлом. ЛЖВ, которые принимали IPT, могут рассмотреть возможность применения короткого курса режима ПТТ, такого как ЗНР или 1НР.

Вопрос: *Может ли кто-то получить ПТТ, если он ранее лечился от активного туберкулеза, один год или несколько лет назад? Как насчет применения ПТТ вскоре после окончания лечения туберкулеза?*

Ответ: Да, люди, лечившиеся от активного туберкулеза в прошлом, могут получать ПТТ. **Вторичная профилактическая терапия** может быть особенно полезна для групп пациентов с высоким риском рецидива туберкулеза, включая взрослых и детей с ВИЧ. В рекомендациях ВОЗ по ПТТ четко указано, что взрослые и дети, живущие с ВИЧ и успешно завершившие лечение туберкулеза, могут получать ПТТ.⁴² Для ЛЖВ может быть особенно полезным назначение ПТТ вскоре после завершения терапии туберкулеза. Обзор четырех исследований вторичной профилактической терапии показал, что назначение ПТТ после лечения туберкулеза значительно снижает риск рецидива заболевания у ЛЖВ по сравнению с отсутствием лечения или с применением плацебо.⁴³ В трех из этих исследований использовался только изониазид (бН), а в одном – изониазид и рифампицин (НР), теоретически ЗНР будет иметь аналогичный защитный эффект. На практике лишь немногие программы по борьбе с туберкулезом и ВИЧ обеспечивают вторичную профилактическую терапию, хотя это важное вмешательство, которое может потребоваться в сообществах.

Финансируемый Юнитэйд и возглавляемый Институтом Аурум **ПРОЕКТ IMPAACT4TB** оказывает поддержку 12 странам Африки, Азии и Южной Америки в увеличении масштабов закупок ПТТ на основе рифапентина, в первую очередь ЗНР. Узнайте больше на сайте www.impaact4tb.org.

При **ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ** люди, успешно завершившие лечение от туберкулеза, получают ПТТ для снижения риска рецидива заболевания (до реинфицирования туберкулезом или до рецидива первоначальной инфекции).

VIII. ПРЕОДОЛЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ ВНЕДРЕНИЮ ПТТ

Активисты будут слышать много оправданий для того, чтобы не внедрять ПТТ. Ниже приведены некоторые распространенные оправдания отказа от использования ПТТ, а также доказательства и аргументы, которые активисты могут использовать для их преодоления.

Возражение: *Не существует хорошего теста на туберкулезную инфекцию или способа прогнозирования того, у кого инфекция будет прогрессировать до активного заболевания туберкулеза, поэтому мы не знаем, кому назначать ПТТ.*

Ответ: Руководящие принципы ВОЗ не требуют проведения теста на инфекцию перед началом ПТТ у ЛЖВ или находящихся в тесном контакте с ТБ детей в возрасте до пяти лет.⁴⁴ Эти две группы сталкиваются с гораздо более высоким риском развития туберкулеза, что приводит к тому, что соотношение риска и пользы свидетельствует в пользу назначения ПТТ, даже без проведения анализа на инфекцию. Действительно, доступные на сегодняшний день тесты на ТБ инфекцию несовершенны и дороги и имеют несколько важных предостережений, самое важное из которых заключается в том, что они не измеряют непосредственно инфекцию или риск прогрессирования до активного туберкулеза. Поэтому тестирование никогда не должно быть препятствием для предложения начать ПТТ у ЛЖВ и маленьких детей. Для других групп тест на инфекцию обеспечивает два аспекта пользы: 1) результат теста может помочь людям принять решение о начале ПТТ, и 2) положительный тест может помочь врачам выявлять людей, которые с большей вероятностью получают пользу от ПТТ (в общем, те, у кого положительный тест получают большую пользу от ПТТ по сравнению с пациентами с лицами с отрицательным результатом теста). Активное заболевание туберкулез всегда должно быть исключено до начала ПТТ у всех людей, независимо от ВИЧ-статуса или возраста.

Возражение: *Применение ПТТ способствует развитию резистентного к лекарственной терапии туберкулеза*

Ответ: Нет никаких доказательств того, что ПТТ способствует развитию резистентного к лекарственным препаратам туберкулеза. Обзор шести исследований режимов ПТТ на основе рифамицина (например, ЗНР, ЗНР) не выявил статистически значимого повышения риска резистентности к рифамицину у людей, получающих эти режимы, по сравнению с людьми, получающими ПТТ без рифамицина или плацебо.⁴⁵ Аналогичным образом, обзор 13 исследований IPT, опубликованных с 1951 г., не выявил значимого повышения риска развития резистентного к изониазиду туберкулеза среди людей, получавших IPT по сравнению с плацебо.⁴⁶ Подавляющее большинство случаев резистентного к лекарственной терапии туберкулеза возникает в результате неадекватного лечения активного туберкулеза. Вместо того чтобы отказываться от ПТТ из-за страха перед резистентным к лекарственной терапии туберкулезом, программы по борьбе с туберкулезом должны 1) обеспечить, чтобы все люди, начинающие ПТТ, сначала проходили скрининг на активный туберкулез; 2) способствовать завершению лечения, предлагая краткосрочные варианты ПТТ, такие как ЗНР; и 3) диагностировать и лечить всех людей с резистентным к лекарственной терапии туберкулезом, чтобы остановить его распространение.

Возражение: *Программы по борьбе с ТБ перегружены лечением активного туберкулеза. ПТТ будет отвлекать внимание и ресурсы от лечения туберкулеза*

Ответ: Лечение против профилактики – это устаревший и ложный конфликт. Мы должны отказаться от установки на строгую экономию, которая предполагает, что противотуберкулезные программы могут преследовать только одну цель. Менталитет «или/или» приводит к тому, что затронутые туберкулезом сообщества оказываются в ловушке ложной экономии частичных решений. Отказ людям в таких вмешательствах, как ПТТ, которые, как доказано, уменьшает страдания, является нарушением их прав человека на здоровье и использование научного прогресса.

При рассмотрении различных мер по борьбе с туберкулезом нам необходимо использовать подход «и/и». Программы борьбы с ТБ должны достигать большего, чем просто диагностика и лечение активного заболевания. Программы по борьбе с туберкулезом должны активно выявлять туберкулез в сообществе (поиск активных случаев заболевания), способствовать отслеживанию контактов после постановки кому-либо диагноза ТБ, предлагать ПТТ лицам, которые находились в тесном контакте с ТБ и способствовать завершению полного курса терапии у людей, получающих ПТТ. Программа борьбы с туберкулезом, которая фокусируется только на диагностике и лечении активного заболевания, реализует только часть прав человека и выполняет часть своих обязанностей в области общественного здравоохранения.

**Хотите получить дополнительную информацию о рифапентине или профилактической терапии туберкулеза?
Напишите нам communications@treatmentactiongroup.org**

ЛИТЕРАТУРА

1. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
2. Sterling T, Scott N, Miro J, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
3. Villarino M, Scott N, Weis S, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247–55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
5. Sandul A, Nwana N, Holcombe M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine (3HP) for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1085–93. doi: 10.1093/cid/cix505.
6. Sun H, Huang Y, Huang W, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter randomized controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121–6. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013.
7. Njie G, Bamrah S, Woodruff R, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):244–52. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
8. Swindells S, et al. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB.
9. Njie G, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection.
10. Zenner D, Beer N, Harris R, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):248–55. doi: 10.7326/M17-0609.
11. См., например, National TB Controllers Association. NTCA provider guidance: using the isoniazid/rifapentine regimen to treat latent tuberculosis infection. United States: NCTA; 2018 November. <http://www.tbcontrollers.org/resources/3hp>.
12. For more information on rifapentine-associated hypersensitivity, see, Sterling T, Moro R, Borisov A, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis*. 2015;5(61):527–35. doi: 10.1093/cid/civ323.
13. Взято из того же источника.
14. Взято из того же источника.
15. Mathad J, Savic R, Britto P, et al. Rifapentine pharmacokinetics and safety in pregnant women with and without HIV on 3HP (Abstract 144). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/rifapentine-pharmacokinetics-and-safety-pregnant-women-and-without-hiv-3hp>.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1333–46. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
17. Theron G, Chakhtoura N, Montepiedra G, et al. Adjusted analysis of effect of IPT on adverse pregnancy outcomes in women with HIV (Abstract 727). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
18. World Health Organization. Rapid communication on the forthcoming changes to the programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/tb/publications/2020/rapid-communication-on-forthcoming-changes-to-tpt/en/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11 (cited 2020 March 31). <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/treatment.htm>.
20. Borisov A, Morris S, Gibril N, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
21. Mngqibisa R, Cohn S, Kendall M, et al. Potential concern for timing of DMPA injection among women treated for HIV and TB (Abstract 78). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019 March 4–7; Seattle, WA. <http://www.croiconference.org/sessions/potential-concern-timing-dmpa-injection-among-women-treated-hiv-and-tb>.
22. Francis J, Denti P, McIlleron H, et al. Antiretroviral and rifampicin cotreatment affects DMPA exposure: dosing implications (Abstract 471). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
23. Ahmed A, Lutchnan G, Kwo P. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: do they really matter? *Clin Liv Dis*. 2017;10(5):111–5. doi: 10.1002/cld.668.
24. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(01):S37–42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.
25. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, et al. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2):326–34. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
26. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72–82. doi: 10.1086/594126.
27. Unitaid, The Global Fund, Stop TB Partnership. Rifapentine global price discount [Internet]. 2019 November 1 (cited 2020 March 31). <https://www.impaact4tb.org/communique-rifapentine-global-price-discount/>.
28. IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination. TK April 2020. TK-LINK
29. Взято из того же источника.
30. Londeix P, Frick M. Isoniazid/Rifapentine (3HP) access roadmap and patent landscape. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/isoniazid-rifapentine-3hp-access-roadmap-and-patent-landscape/>.
31. Взято из того же источника.

32. Treatment Action Group (Press Release). TAG applauds Indian TB activists in opposing patents for critical TB prevention drugs. 2019 December 5. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/treatment-action-group-applauds-indian-tb-activists-in-opposing-patents-for-critical-tb-prevention-drugs/>.
33. Treatment Action Group (Press Release). Sanofi withdraws two patent applications on life-saving tuberculosis prevention drugs in Europe and Indonesia. 2020 January 22. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/sanofi-withdraws-two-patent-applications-on-life-saving-tuberculosis-prevention-drugs-in-europe-and-in-indonesia/>.
34. Badje A, Moh R, Gaillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
35. Chaisson R, Golub J. Preventing tuberculosis in people with HIV—no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30390-X.
36. For rifapentine supply estimates, see: Unitaid. Rifapentine global price discount.; and IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination.
37. Frick M. The TB prevention pipeline. New York: Treatment Action Group; 2018. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/pipeline-report/2018-pipeline-report/>.
38. International AIDS Society. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Geneva: International AIDS Society; 2019. <http://www.differentiatedservicesdelivery.org>.
39. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
40. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
41. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, et al. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial (Abstract 143). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial>.
42. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications-detail/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>.
43. Bruins W, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161–69. doi: 10.1080/23744235.2016.1262059.
44. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment.
45. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065–71. doi: 10.5588/ijtld.15.0908.
46. Balcells M, Thomas S, Godfrey-Faussett P, Grant A. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51. doi: 10.3201/eid1205.050681.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org