Особливості проникнення протитуберкульозних препаратів у вогнища інфекції в пацієнтів із туберкульозом центральної нервової системи та вибір фармакотерапії

Русламі Р.

Університет Паджаджаран, м. Бандунг, Індонезія

Обґрунтування. Туберкульоз (ТБ) центральної нервової системи (ЦНС) є найтяжчою та смертельно небезпечною формою ТБ. Установлення діагнозу при ТБ ЦНС є складним, а лікування – субоптимальним. Наразі при лікуванні туберкульозного менингіту (ТБМ) використовуються ті самі препарати та дози, що й при легеневому ТБ, але проблема полягає в тому, що не всі препарати проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Мета. Охарактеризувати особливості проникнення протитуберкульозних препаратів (ПТП) у вогнища інфекції в пацієнтів із ТБ ЦНС і вибір фармакотерапії.

Матеріали та методи. Аналіз літературних джерел із цього питання.

Результати та їх обговорення. Варіанти оптимізації лікування ТБМ включають нефармакологічний підхід, подовження терапії та збільшення часу перебування ПТП у вогнищі інфекції. Метааналіз 17 обсерваційних досліджень не виявив вагомих переваг лікування тривалістю 9 місяців над схемами 6-місячної тривалості. Щоби підвищити час перебування препарату в ЦНС, можна збільшити дозу препаратів, які погано пенетрують у ЦНС, додати препарати з кращими характеристиками проникнення до мозку, модифікувати системи доставки ліків і фізико-хімічні властивості препаратів. Оптимальна доза забезпечує максимальну ефективність діючої речовини на тлі мінімальної кількості побічних ефектів, тому збільшувати дозу без урахування ризиків побічних явищ недоцільно. Один з основних ПТП рифампіцин характеризується поганим проникненням у спинномозкову рідину. Кілерна активність рифампіцину залежить від його концентрації. У власному дослідженні було виявлено, що призначення високої дози рифампіцину (600 мг) внутрішньовенно протягом 14 днів характеризувалося

меншою смертністю пацієнтів із ТБМ, ніж лікування пероральним рифампіцином (стандартизоване відношення ризиків становило 0,42). Внутрішньовенний високодозовий режим лікування був безпечним і добре переносився пацієнтами. Недоліками такого лікування є те, що воно є дороговартісним, інвазивним і не завжди доступним. Метааналіз даних індонезійських пацієнтів підтвердив, що високі дози рифампіцину супроводжувалися меншою смертністю (Svensson E. et al., 2019). Серед інших препаратів, які потребують досліджень у разі ТБМ, новий препарат бедаквілін, фторхінолони (левофлоксацин), лінезолід. Хорошою проникністю в спинномозкову рідину характеризуються також ізоніазид, піразинамід, циклосерин, етіонамід, протіонамід. Отже, при виборі стратегії оптимізації лікування ТБМ препаратами першої лінії виступають рифампіцин у високих дозах, ізоніазид у високих дозах, піразинамід (?), другої лінії – циклосерин, етіонамід, лінезолід, деламанід, претоманід.

Висновки. 1. Установлення діагнозу при ТБ ЦНС є складним, а лікування – субоптимальним. 2. Проблема полягає в тому, що не всі препарати проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. 3. Варіанти оптимізації лікування ТБМ включають нефармакологічний підхід, подовження терапії та збільшення часу перебування ПТП у вогнищі інфекції. 4. Призначення високої дози рифампіцину (600 мг) внутрішньовенно протягом 14 днів характеризувалося меншою смертністю пацієнтів із ТБМ, ніж лікування пероральним рифампіцином. 5. При виборі стратегії оптимізації лікування ТБМ препаратами першої лінії виступають рифампіцин у високих дозах, ізоніазид у високих дозах, піразинамід.

Ключові слова: туберкульозний менингіт, центральна нервова система, рифампіцин, інфузійна терапія.

Peculiarities of penetration of anti-tuberculosis drugs into the foci of infection in patients with tuberculosis of the central nervous system and the choice of pharmacotherapy

Ruslami R.

Pajajaran University, Bandung, Indonesia

Background. Tuberculosis (TB) of the central nervous system (CNS) is the most severe and life-threatening form of TB. Diagnosis of TB of CNS is difficult, and treatment is suboptimal. At present, the treatment of tuberculous meningitis (TBM) involves the same drugs and doses as for pulmonary TB, however, the problem is that not all the drugs cross the blood-brain barrier.

Objective. To describe the penetration of anti-TB drugs (ATBD) into the foci of infection in patients with TB of CNS and the choice of pharmacotherapy.

Materials and methods. Analysis of literature sources on this issue.

Results and discussion. Options for optimizing the TBM treatment include a non-pharmacological approach, treatment prolongation, and increasing the residence time of ATBD at the infection site. A meta-analysis of 17 observational studies found no significant benefits of 9-month treatment over 6-month regimens. To increase the residence time of the drug in CNS, you can increase the dose of drugs that poorly penetrate the CNS, add drugs with better brain penetration

characteristics, modify drug delivery systems and physical and chemical properties of drugs. The optimal dose provides the maximum effectiveness of the active substance on the background of the minimum number of side effects, so increase of the dose without taking into account the risks of side effects is not advisable. One of the main ATBD rifampicin is characterized by poor penetration into the cerebrospinal fluid. The killer activity of rifampicin depends on its concentration. In our own study, it was found that the administration of a high dose of rifampicin (600 mg) intravenously for 14 days was characterized by lower mortality in patients with TBM than treatment with oral rifampicin (standardized risk ratio was 0.42). Intravenous high-dose treatment was safe and well tolerated by patients. The disadvantages of this treatment include its high cost, invasiveness and poor availability. A meta-analysis of Indonesian patient data confirmed that high doses of rifampicin were associated with lower mortality (Svensson E. et al., 2019). Other drugs that need research in TBM include a new drug bedaquiline, fluoroquinolones

(levofloxacin), linezolid. Isoniazid, pyrazinamide, cycloserine, ethionamide, prothionamide are also characterized by the good permeability to cerebrospinal fluid. Therefore, in a strategy to optimize the TBM treatment high-dose rifampicin, high-dose isoniazid and pyrazinamide (?) are the first line, and cycloserine, ethionamide, linezolid, delamanide, pretomanide – the second line.

Conclusions. 1. Diagnosis of TB of CNS is difficult, and treatment is suboptimal. 2. Not all the drugs cross the blood-brain barrier. 3. Options for optimization of the TBM treatment include a non-pharmacological approach, prolongation of therapy and increasing the residence time of ATBD in the infection focus. 4. Administration of high-dose rifampicin (600 mg) intravenously for 14 days was characterized by lower mortality in patients with TBM than treatment with oral rifampicin. 5. High-dose rifampicin, high-dose isoniazid and pyrazinamide (?) are the first line of TBM treatment.

Key words: tuberculous meningitis, central nervous system, rifampicin, infusion therapy.

Особенности проникновения противотуберкулезных препаратов в очаги инфекции у пациентов с туберкулезом центральной нервной системы и выбор фармакотерапии

Руслами Р.

Университет Паджаджаран, г. Бандунг, Индонезия

Обоснование. Туберкулез (ТБ) центральной нервной системы (ЦНС) является самой тяжелой и смертельно опасной формой ТБ. Постановка диагноза при ТБ ЦНС является сложной, а лечение – субоптимальным. В настоящее время при лечении туберкулезного менингита (ТБМ) используются те же препараты и дозы, что и при легочном ТБ, однако проблема заключается в том, что не все препараты проходят через гематоэнцефалический барьер.

Цель. Охарактеризовать особенности проникновения противотуберкулезных препаратов (ПТП) в очаги инфекции у пациентов с ТБ ЦНС и выбор фармакотерапии.

Материалы и методы. Анализ литературных источников касательно данного вопроса.

Результаты и их обсуждение. Варианты оптимизации лечения ТБМ включают нефармакологический подход, удлинение терапии и увеличение времени пребывания ПТП в очаге инфекции. Метаанализ 17 обсервационных исследований не выявил достоверных преимуществ лечения продолжительностью 9 месяцев над схемами 6-месячной продолжительности. Чтобы повысить время нахождения препарата в ЦНС, можно увеличить дозу препаратов, плохо пенетрирующих в ЦНС, добавить препараты с лучшими характеристиками проникновения в мозг, модифицировать системы доставки лекарств и физико-химические свойства препаратов. Оптимальная доза обеспечивает максимальную эффективность действующего вещества на фоне минимального количества побочных эффектов, поэтому увеличивать дозу без учета рисков побочных явлений нецелесообразно. Один из основных ПТП рифампицин характеризуется плохим проникновением в спинномозговую жидкость. Киллерная активность рифампицина зависит от его концентрации. В собственном исследовании было обнаружено, что назначение высокой дозы рифампицина

(600 мг) в течение 14 дней характеризовалось меньшей смертностью пациентов с ТБМ, чем лечение пероральным рифампицином (стандартизированное отношение рисков составило 0,42). Внутривенный высокодозовый режим лечения был безопасным и хорошо переносился пациентами. Недостатки такого лечения заключаются в том, что оно является дорогостоящим, инвазивным и не всегда доступным. Метаанализ данных индонезийских пациентов подтвердил, что высокие дозы рифампицина сопровождались меньшей смертностью (Svensson E. et al., 2019). Среди других препаратов, требующих исследований при ТБМ, новый препарат бедаквилин, фторхинолоны (левофлоксацин), линезолид. Хорошей проницаемостью в спинномозговую жидкость характеризуются также изониазид, пиразинамид, циклосерин, этионамид, протинамид. Итак, при выборе стратегии оптимизации лечения ТБМ препаратами первой линии выступают рифампицин в высоких дозах, изониазид в высоких дозах, пиразинамид (?), второй линии – циклосерин, этионамид, линезолид, деламанид, претоманид.

Выводы. 1. Постановка диагноза при ТБ ЦНС является сложной, а лечение – субоптимальным. 2. Проблема заключается в том, что не все препараты проходят через гематоэнцефалический барьер. 3. Варианты оптимизации лечения ТБМ включают нефармакологический подход, удлинение терапии и увеличение времени пребывания ПТП в очаге инфекции. 4. Назначение высокой дозы рифампицина (600 мг) в течение 14 дней характеризовалось меньшей смертностью пациентов с ТБМ, чем лечение пероральным рифампицином. 5. При выборе стратегии оптимизации лечения ТБМ препаратами первой линии выступают рифампицин в высоких дозах, изониазид в высоких дозах, пиразинамид.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, центральная нервная система, рифампицин, инфузионная терапия.