

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Кветковская М.Э.
врач клин.фармаколог
КГБУЗ ККПТД №1

Нормативные документы

- ▣ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”
- ▣ Федеральные клинические рекомендации "Туберкулез у взрослых" 2020г утверждены Министерством здравоохранения РФ

Общие положения химиотерапии туберкулеза

1. Химиотерапия назначается врачом-фтизиатром и утверждается врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей специализированную помощь по профилю «фтизиатрия».
2. Контролируемый непрерывный ежедневный прием больным лекарственных препаратов.
3. Химиотерапия больных туберкулезом проводится в виде режимов химиотерапии.
4. Назначение лекарственных препаратов осуществляется при наличии их полного набора в соответствии с назначенным режимом химиотерапии.

Противотуберкулезные препараты

▣ ПЕРВОГО РЯДА – ОСНОВНЫЕ

изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин

▣ ВТОРОГО РЯДА – РЕЗЕРВНЫЕ

канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин, линезолид, меропенем, имипенем+циластатин, амоксициллин+клавулановая кислота

Противотуберкулезные препараты 1-го ряда (основные)

- ▣ Препараты первого ряда следует применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты второго ряда.
- ▣ Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах.

Противотуберкулезные препараты 2-го ряда (резервные)

- ▣ Назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя.
- ▣ Фторхинолоны всегда включаются в режим химиотерапии больных МЛУ ТБ в связи с их бактерицидным действием на МБТ.
- ▣ Тиамиды, циклосерин, теризидон и аминосалициловая кислота являются бактериостатическими.
- ▣ Бедаквилин - представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза. Не имеет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий).

Противотуберкулезные препараты 2-го ряда (резервные)

- ▣ Антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) - наиболее изученный в лечении туберкулеза из всех препаратов 3-го ряда. Значительно повышает эффективность химиотерапии у данной категории больных.
- ▣ Имипенем+циластатин и меропенем могут быть назначены пациентам с ШЛУ ТБ в самых крайних случаях при невозможности сформировать режим химиотерапии из 5 препаратов (включая линезолид). Назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии амоксициллина с клавулановой кислотой из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 часов.

Суточные дозы противотуберкулезных и антибактериальных препаратов для взрослых

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)		
	33-50 кг	51-70 кг	Более 70 кг (также максимальная доза)
Изониазид	300 мг	300-600 мг	600 мг
Рифампицин	450 мг	450-600 мг	600 мг
Пиразинамид	1000 – 1500 мг	1500 – 2000 мг	2000 – 2500 мг
Этамбутол	800 – 1200 мг	1200 – 1600 мг	1600 – 2000 мг
Стрептомицин	500 – 750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	500 – 750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	500 – 750 мг	1000 мг	1000 мг
Левифлоксацин	750 мг	750 – 1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Рифабутин	150 мг	300 мг	450 мг
Спарфлоксацин	200 мг	200 мг	200 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750 – 1000 мг
Капреомицин	500 – 750 мг	1000 мг	1000 мг
Циклосерин	500 мг	500 – 750 мг	750 – 1000 мг
Теризидон	600 мг	600 – 900 мг	900 мг
Аминосалициловая кислота	8 г	8 г	8 – 12 г
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200мг 3 раза в		
Рифапентин	неделю 10мг\кг массы тела 2-3 раза в неделю		
Линезолид	600 мг	600 мг	600 – 1200 мг
Амоксициллин + клавуланат	3000мг	3000мг	3000мг
Имипенем+циластатин	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов
Меропенем	1000 мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	400 – 600 мг	600 – 800 мг	800 – 1200 мг

Особенности введения противотуберкулезных препаратов

Наименование	Особенности применения
Изониазид таб.	прием внутрь натощак за 30 мин.до еды или через 2 часа после еды, запивая большим количеством воды
Изониазид р-р	в/м, в/в введение
Рифампицин капс.	прием внутрь натощак за 0,5-1 час до еды
Рифампицин лиоф.	в/в кап. со скоростью 60-80 кап/мин.
Рифабутин	внутри, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи
Рифапентин	внутри, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи 2-3 раза в неделю
Пиразинамид	внутри во время или после еды (предпочтительнее во время завтрака) с небольшим количеством воды
Этамбутол	внутри, после еды, запивая достаточным количеством жидкости
Стрептомицин	в/м
Канамицин	в/м, в/в кап. со скоростью 60-80 кап/мин.

Особенности введения противотуберкулезных препаратов

Наименование	Особенности применения
Амикацин	в/м, в/в кап. со скоростью 30-60 кап/мин.
Капреомицин	в/м, в/в кап. в течение 60 мин.
Левофлоксацин таб.	Внутри в любое время между приемами пищи, перед едой; не менее чем за 2 часа или через 2 часа после приема препаратов, содержащих магний и/или алюминий, железо, цинк или сульфат
Левофлоксацин р-р	в/в кап. медленно; 500мг препарата вводить не менее 60 мин.
Моксифлоксацин таб.	внутри, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды
Моксифлоксацин р-р	в\в кап. не менее 60 мин.
Спарфлоксацин таб.	внутри, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды
Протионамид	внутри после еды
Этионамид	внутри после еды
Циклосерин	внутри, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой ЖКТ после еды)

Особенности введения противотуберкулезных препаратов

Наименование	Особенности применения
Теризидон	внутри, во время приема пищи, запивая небольшим количеством воды
Аминосалициловая кислота таб.	внутри через 0,5-1 час после еды, запивая кислыми жидкостями (сок: апельсиновый, яблочный, томатный); при повышенной кислотности желудочного сока запивать водой
Аминосалициловая кислота раствор	в/в кап. в течение 2-4 часов; скорость до 40-60 кап. в мин.
Бедаквилин	внутри во время еды
Линезолид	внутри во время еды, между приемами пищи
Амоксициллин+клавулановая кислота таб.	внутри в начале еды
Амоксициллин+клавулановая кислота раствор	в/в стр.3-4 мин, в/в кап.30-40 мин
Имепенем+циластатин	в/в кап.каждые 500мг в течение 20-30 мин.
Меропенем	в/в
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон)	внутри, после приема пищи

- ▣ Суточные дозы противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедаквилин, линезолид - назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови.
- ▣ Суточные дозы препаратов: пиразинамид, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, имипенем-циластатин, меропенем - могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов.
- ▣ На амбулаторном лечении предпочтительным является однократный приём всей суточной дозы.

Побочные реакции на ПТП

Судороги

Вызывают: циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, Спарфлоксацин, линезолид, имепенем-циластатин

Рекомендуемая коррекция:

1. Отмена препарата, вызвавшего судороги.
2. Консультация врача-невролога.
3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота)
3. Назначить Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).
4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу.
5. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению

Побочные реакции на ПТП

Периферическая нейропатия

Вызывает: циклосерин, линезолид, изониазид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин

Рекомендуемая коррекция:

1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).
2. Заменить аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность.
3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа amitriptyline (не назначаются при применении линезолида – опасность серотонинового синдрома), нестероидными противовоспалительными препаратами.
4. Снизить дозу соответствующего препарата.
5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат

Побочные реакции на ПТП

Головная боль, сонливость

Вызывает: циклосерин, изониазид, бедаквилин, тиюреидоиминометил пиридиния перхлорат

Рекомендуемая коррекция:

1. Перенести прием препарата на вечернее время (перед сном).
2. НПВП (при применении перхлорона противопоказан анальгин).
3. При неэффективности снизить дозу препарата или отменит его в случае выраженных симптомов.

Побочные реакции на ПТП

Гипертермия

Вызывает: тиоуреидоиминометил пиридиния перхлорат

Рекоменуемая коррекция:

1. НПВП (при применении перхлорона противопоказан анальгин)
2. При отсутствии эффекта в течение первых суток - отмена препарата.
3. Если при повторном назначении рецидив гипертермии, препарат окончательно отменяется.

Побочные реакции на ПТП

Снижение слуха

Вызывает: стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин

Рекомендуемая коррекция:

1. Провести аудиографию, консультация ЛОР-врача.
2. Назначить бетасерк, мексидол.
3. Назначить капреомицин, если неблагоприятная побочная реакция вызвана амикацином или канамицином при сохранении чувствительности МБТ к нему.
3. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю).
4. При неустранимых побочных действиях отменить препарат.
5. Слухопротезирование при снижении слуха.

Побочные реакции на ПТП

Вестибулотоксичность

Вызывает: стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, изониазид, этионамид, линезолид

Рекомендуемая коррекция:

1. Снизить дозу препарата из группы аминогликозидов или полипептида или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю).
2. При сохранении, нарастании нарушений отменить препарат.

Побочные реакции на ПТП

Психоз

Вызывает: циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, этионамид, протионамид

Рекомендуемая коррекция:

1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза.
2. Назначить консультацию психиатра (возможно необходим прием психотропных препаратов).
3. Возобновить прием препарата или снизить его дозу.
4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат

Побочные реакции на ПТП

Депрессия

Вызывает : циклосерин, теризидон, изониазид, этионамид, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин

Рекомендуемая коррекция:

1. Консультация психиатра.
2. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, amitриптилин)
3. Исследование уровня ТТГ (гипотиреоз?)
4. Снизить дозу соответствующего препарата.
5. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.

Побочные реакции на ПТП

Гипотиреоз

Вызывает: аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид, тиюреидоиминометил пиридиния перхлорат

Рекомендуемая коррекция:

1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы.
2. Назначить консультацию эндокринолога.
3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.

Побочные реакции на ПТП

Тошнота и рвота

Вызывает: рифампицин, аминосалициловая кислота, этиоамид, протионамид, изониазид, этамбутол, пиразинамид, бедаквилин, амоксициллин + клавулановая кислота, тиюреидоиминометил пиридиния перхлорат

Рекомендуемая коррекция:

1. Препарат, вызывающий тошноту принимать на ночь или дробно в течение дня.
2. Назначить противорвотную терапию (церукал).
3. Снизить дозу препарата.
4. При неэффективности всех мероприятий, при рвоте 6 раз в сутки и более, тошноте с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, при появлении ацидоза, болей в животе отменить препарат.

Побочные реакции на ПТП

О. гастрит

Вызывает: этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, изониазид, этамбутол, пипразинамид

Рекомендуемая коррекция:

1. Назначить препараты парентерально (при наличии в/м и в/в форм)
2. Назначить H₂ – блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов)
3. Снизить дозу соответствующего препарата.
4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.

Побочные реакции на ПТП

Диарея

Вызывает: аminosалициловая кислота, этионамид, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, амоксициллин+клавулановая кислота, линезолид, карбапенемы

Рекомендуемая коррекция:

1. Контроль уровня электролитов и их восполнение.
2. Введение солевых растворов,
3. Исследование на дисбактериоз, лечение дисбактериоза
4. Отмена препарата при наличии лихорадки, лейкоцитоза, крови в стуле, при водянистой диарее 7 раз в сутки и более, подтверждении псевдомембранозного колита.

Побочные реакции на ПТП

Гепатит

Вызывает: пиразинамид, изониазид, этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометил пиридиния перхлорат

Рекомендуемая коррекция:

1. При повышении уровня трансаминаз более 3 норм в сочетании с повышением общего билирубина более 2 норм и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз более 5 норм прекратить химиотерапию до разрешения гепатита.
2. Исключить другие вероятные причины гепатита.
3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию.
4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты
5. При снижении уровня трансаминаз менее 2 норм возобновить прием противотуберкулезных препаратов по одному, начиная с наименее гепатотоксичных, под строгим контролем функции печени.

Побочные реакции на ПТП

Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)

Вызывает: капреомицин, канамицин, амикацин, стрептомицин

Рекомендуемая коррекция:

1. Определить уровня калия в сыворотке крови.
2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях ещё и кальция.
3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция.
4. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (менее 2,5 ммоль\л) добавить спиронолактон 25-50мг\сут.
5. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль\л) немедленно отменить инъекционный препарат.

Побочные реакции на ПТП

- ▣ **Нефротоксичность**
- ▣ **Вызывает:** капреомицин, канамицин, амикацин, стрептомицин
- ▣ **Рекомендуемая коррекция:**
 - ▣ 1. Определить клиренс креатинина и уровень электролитов.
 - ▣ 2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений.
 - ▣ 3. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия или заменить аминогликозид на капреомицин
 - ▣ 4. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (менее 2,5 ммоль\л) добавить спиронолактон 25-50мг\сут.
 - ▣ 5. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль\л) немедленно отменить инъекционный препарат.

Побочные реакции на ПТП

Нарушение функции зрения

Вызывает: этамбутол, линезолид, протинамид, этионамид, изониазид, стрептомицин

Рекомендуемая коррекция:

1. Отменить этамбутол, линезолид при любом снижении зрительной функции
2. Назначить консультацию офтальмолога.
3. При подтверждении диагноза оптического неврита препарат исключить

Побочные реакции на ПТП

Артралгия

Вызывает: пиразинамил, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедаквилин, аминосалициловая кислота

Рекомендуемая коррекция:

1. Определить сывороточную концентрацию мочевой кислоты и креатинина
2. Прием нестероидных противовоспалительных средств.
3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600-900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида (прием через день).
4. При некупируемых артралгиях, подагрическом артрите, гиперурикемии более 900 мкмоль/л отменить пиразинамид. При наличии признаков тендинита (отек и боль в проекции сухожилий) отменить препарат их группы фторхинолонов.

Побочные реакции на ПТП

Удлинение интервала QT

Вызывает: бедаквилин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин

Рекомендуемая коррекция:

1. Проверить уровень электролитов (K, Ca, Mg).
2. Исключить непротивотуберкулезные лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc.
3. Моксифлоксацин или спарфлоксацин заменить на левофлоксацин.
4. При удлинении интервала QTc более 500мс повторить ЭКГ, при подтверждении, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – отменить препарат.

Побочные реакции на ПТП

Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)

Вызывает: линезолид, рифабутин, изониазид

Рекомендуемая коррекция:

1. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г\л, тромбоциты более $10 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты более $2 \cdot 10^9/\text{л}$) под еженедельным контролем ОАК
2. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г\л, тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$
3. При нормализации показателей крови можно возобновить прием линезолида в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем показателей ОАК.
4. Препарат отменить при повторном возникновении симптомов.

Побочные реакции на ПТП

Аллергическая реакция

Вызывает: любой

Рекомендуемая коррекция:

1. Неотложная помощь при анафилактическом шоке и отеке Квинке с последующей отменой вызвавшего их препарата.
2. При тяжелых аллергических реакциях (крапивница, сыпь более 30% поверхности тела, высыпания на слизистых, некроз кожи, распространенный кожный зуд, эозинофилия крови более 20%, лихорадка 38С и выше) - отмена препараты без последующих попыток назначения.
3. При аллергических реакциях легкой и средней степени тяжести (локальная сыпь, локальный кожный зуд, эозинофилия менее 20%) - возможно продолжить прием препарата на фоне десенсибилизирующей терапии; при прогрессировании симптомов отменить препарат
4. Исключить воздействие других возможных аллергенов.