

НГМУ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ
КЛИНИЧЕСКОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА

Доц. Каф. Фтизиопульмонологии

К.м.н. Т.В.Зырянова

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- Цель лечения туберкулеза
- Основные принципы лечения туберкулеза
- Этапы лечения
- Этиотропное лечение (препараты, фазы, режимы, обследование больных)
- Основные современные проблемы лечения туберкулеза
- Другие виды лечения
- Критерии излечения

ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Ликвидация клинических
проявлений туберкулеза и стойкое
заживление туберкулезных
изменений с восстановлением
трудоспособности и социального
статуса больных**

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

- Длительность (6-26 мес.)
- Непрерывность
- Этапность
- Комплексность
- Комбинированность
- Преемственность
- Контролируемость

ЭТАПЫ

- **Стационарный – соответствует интенсивной фазе – 2-8 мес.**
- **Амбулаторный – соответствует фазе продолжения – 4-18 мес.**
- **Санаторный – до 3 мес.**
- **Хирургический при необходимости**

КОМПЛЕКСНОСТЬ

- Этиотропное лечение
- Патогенетическое лечение
- Симптоматическое лечение
- Физиолечение
- Коллапсотерапия
- Хирургическое лечение

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Комбинация химиопрепаратов не менее 4 с целью

- Потенцирования действия
- Избежать появления лекарственной устойчивости
- Сочетания бактерицидного и бактериостатического действия
- Действия на вне- (S) и внутриклеточно (H,R) расположенные МБТ, в зоне инфильтрации (S) и в зоне казеоза (Z)
- Действия как на активно размножающиеся, так и на дремлющие МБТ (H,R)
- Действия на различные звенья жизнедеятельности МБТ: ДНК (Fq), ДНК-зависимую РНК-полимеразу (H), клеточную стенку (S, Pt, Et, Cap, Cs, PAS, H синтез миколовой кислоты), РНК (R, K, Am), синтез липидов, белка клеточной стенки (E)

КОМБИНИРОВАННОСТЬ

- **Учет путей введения:**
 1. **Энтеральный**
 2. **Парентеральный (в/в, в/м, УЗИ, ректальный, РЛТ)**
- **Учет дозы (по массе тела)**
- **Учет режима введения:**
 1. **ежедневный,**
 2. **интермиттирующий**
- **Лекарственной устойчивости МБТ**
- **Переносимости химиопрепаратов**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

- I группа основные HRZES
- II группа резервные
- A Fq (Lfx Mfx)
 - Lzd линезолид
 - Bq бедаквилин
- B Cs/Trd теризидон
- C Km Am Cm Pto Eto PAS
 - Imp Имипенем/циластатин
 - Mr Меропенем



Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ от 29 марта 2007 г. № 376-р)

- **Изониазид** – таблетки по 0,3 г, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10%-10 мл (4-10мг/кг)

гидразид изоникотиновой кислоты
синтезирован в Париже в 1912 г.

противотуберкулезная активность была обнаружена лишь в 1952 г.

Изониазид активен только в отношении МБТ, быстро проникает во все ткани и органы, а его противотуберкулезная активность не зависит от pH среды. Изониазид занимает первое место в группе А (основная группа) противотуберкулезных препаратов, являясь обязательным лечебным средством во всех схемах и режимах лечения и профилактики туберкулеза и характеризуется:

- *самая высокая активность* – конкурирует с рифампицином;
-  *низкая токсичность,*
-  *небольшой объем терапевтической дозы (10 мг/ кг)*

- **Пиразинамид** – таблетки по 0,5 г
Стерилизующее действие 20-30 мг/кг пиразинамида на МБТ расположенных внутри макрофагов, тому способствовало медленный рост возбудителя и низкая рН окружающая среда. Таким образом, пиразинамид способен убивать БК, на которые другие противотуберкулезные препараты не оказывают эффективного действия.

- **Стрептомицин** – порошок для приготовления раствора для в/м введения 15 мг/кг
- 1943 г. Ваксман выделил из почвенных микроорганизмов стрептомицин, Используется в виде сульфата и выпускается в виде порошка во флаконах, вводят внутримышечно, внутриплеврально. Суточная доза вводится в одной инъекции 0,75-1,0. Стрептомицин не проникает через клеточные стенки или неизмененные биологические мембраны (мозговые оболочки, плевру) . Препарат выводится почти полностью через почки.

- **Рифампицин** – капсулы по 150 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 10мг/кг
- Рифампицин – полусинтетический антибиотик, синтезирован в 1965 г. обладает исключительно высокой бактерицидной активностью в отношении МБТ.

- **Этамбутол** – таблетки по 0,4 г
- 15-25 мг/кг
- Синтетический препарат обладает преимущественно бактериостатическим действием, применяется перорально.

- **Аминосалициловая кислота** - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 4,0; гранулы, покрытые оболочкой для приема внутрь; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (150-200 мг/кг)
- **Канамицин** - порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения; концентрат для приготовления раствора для инфузий; 1,0 (15мг/кг)
- **Амикацин** - порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения; концентрат для приготовления раствора для инфузий; 15мг/кг
- **Капреомицин** лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 (20 мг/кг)
- **Протионамид** - таблетки, покрытые оболочкой 0,25 (12,5 мг/кг)
- **Этионамид** - таблетки, покрытые оболочкой 0,25 (12,5 мг/кг)

- **Линезолид** - таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,6, раствор для инфузий
- **Левифлоксацин** – раствор для инфузий, таблетки, покрытые оболочкой 0,5; 0,75
- **Моксифлоксацин** - раствор для инфузий, таблетки, покрытые оболочкой 0,4
- **Спарфлоксацин** – табл., покрытые оболочкой 0,2
- **Рифабутин** - капсулы 0,45 (5 -10 мг/кг)
- **Циклосерин** – капсулы, таблетки 0,25 (10-15 мг/кг)
- **Теризидон** – капсулы 0,15 (0,6-0,9-1,2)
- **Бедаквилин (Сиртуро)** – табл. 0,1 (0,4x2 недели, затем 0,2x22 недели 3 раза в неделю)
- **Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (ПЕРХЛОЗОН)** – табл.0,2-0,4

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)		
	33–50 кг	51–70 кг	более 70 кг
Изониазид	300 мг	300-600	600
Рифампицин	450	450-600	600
Пиразинамид	1000–1500 мг	1500–2000 мг	2000–2500 мг
Этамбутол	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
Канамицин Стрептомицин амикацин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Спарфлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Левифлоксацин	750 мг	750-1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Капреомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг

	Мг/кг	Макс суточ
Циклосерин	10-15	1000
Теризидон	10-15	1000
ПАСК	8-12 в 2-3 приема	8000-12000
Бедаквилин	400 в первые 2 недели/ 200x 3 р/нед	
Линезолид		1200
Имипенем+циластатин		2000+2000
Меропенем		4000
Перхлозон	9,5-12,5	1200
Рифабутин	150-450	450
Рифапентин	10 x 2-3 р/нед	
Глутамил-цистеинил-глицин динатрия	60 первые 10 дней ежедневно/ 60 через день	

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Режим	ФАЗА КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ	
	ИНТЕНСИВНАЯ	ПРОДОЛЖЕНИЯ
I ЛЧ	2-3 H R/Rb Z E	4H R / 4 H R E 5 H R E 6HR/Rb E [Z] 12 HR/Rb 12HR/Rb E [Z]
II ПЛУ	3 K/Am [Cm] R /Rb Z Lfx [Sfx/Mfx] [E] [Pto/Eto]	6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] 9 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]
III ЛЧ	2-3 H R/Rb Z E	4H R / 4 H R E 5 H R E 6HR/Rb E [Z] 12 HR/Rb E [Z]
IV МЛУ	8 Lfx/ Mfx /Sfx Bq Lzd Cs/Trd [Cm/K/Am] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS] [Tpp]	12-18 Lfx/Mfx/Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto][PAS] [Tpp]
V ШЛУ	8 Bq LzdLfx 1.0/Mfx/Sfx Cs/Trd [Cm/K/Am] [E][Z] [Imp/ Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lzd Lfx 1.0/Mfx Cs/Trd [Z] [E2] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ

- **Определение формы, распространенности и фазы процесса**
- **Определение бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя**
- **Выявление нарушений функции пораженного органа**
- **Выявление осложнений туберкулеза**
- **Выявление сопутствующих заболеваний**
- **Выявление противопоказаний к лекарственным препаратам**

- Сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование
- Исследование мокроты (промывных вод бронхов) и иного доступного диагностического материала на *M.tuberculosis* (световая и люминесцентная микроскопия, посев на питательные среды с определением лекарственной чувствительности) не менее чем трехкратно
- Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции
- Клинические анализы крови, мочи, кала
- Серологическое исследование на сифилис
- Исследование крови на антитела к ВИЧ
- Исследование крови на антитела к вирусам гепатита
- Определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ
- Уровень креатинина, калия крови, клиренс креатинина
- Общий белок крови и его фракции
- Определение содержания глюкозы/сахар крови
- ТТГ перед назначением перхлорона, PAS, Pt
- ЭКГ
- Осмотр окулиста (перед назначением этамбутола, линезолида)
- Осмотр ЛОР-врача (перед назначением аминогликозидов)
- Осмотр неврологом (перед назначением линезолида)

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ

- **Определение динамики бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя**
- **Определение инволюции туберкулезного процесса в пораженном органе**
- **Контроль течения сопутствующих заболеваний**
- **Выявление нежелательного действия лекарственных препаратов**

- Клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 мес.
- Определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, калия, кальция, магния в крови: в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, в фазе продолжения – 1 раз в 3 мес.
- Исследование диагностического материала на *M.tuberculosis* (прямая бактериоскопия, люминесцентная микроскопия и посев на питательные среды с определением лекарственной чувствительности). В интенсивной фазе - не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – в конце 2-го месяца (20-я неделя от начала лечения) и по завершении лечения
- Рентгенологические исследования органов грудной клетки, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в 2 мес., а также при решении вопроса о переходе к фазе продолжения химиотерапии и в конце фазы продолжения
- Аудиограмма, ЭКГ ежемесячно
- ТТГ 1 раз в 6 мес (при назначении перхлорона 2 мес)

ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **Интенсивная – первые 2-8 мес. до прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, рассасывания инфильтрации**
Применение 4-7 химиопрепаратов в ежедневном режиме
- **Продолжения – последующие 4-18 мес.**
2-6 химиопрепаратов в ежедневном или интермиттирующем режиме

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Прогнозируемое или непрогнозируемое
- Прямое или опосредованное
- Местное или системное
- Связанное с лекарственным средством или с особенностями организма пациента и/или внешними факторами (ятрогения)
- Зависящее от выбора лекарственного средства, от его фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, от путей введения и от межлекарственных взаимодействий
- Устранимое или неустранимое

- **Легкое:** отсутствует необходимость в отмене препарата или в специальном лечении, исчезает при снижении дозы препарата
- **Средней тяжести:** необходимы отмена препарата и проведение специального лечения
- **Тяжелое:** представляющее угрозу для жизни пациентов или смертельные

Типы побочных реакций на противотуберкулезные препараты

□ Токсические

Препарат, продукты его биотрансформации/метаболизма повреждают клетки и ткани организма больного и/или нарушают обменные процессы

□ Аллергические

Препарат, продукты его биотрансформации/метаболизма сенсibiliзируют иммунокомпетентные клетки

□ Токсико-аллергические

Классификация побочных реакций на ПТП по Мишину В.Ю. (2003)

Токсические побочные реакции:

- а) токсико-метаболические (общие реакции организма)
- б) токсико-органные (поражение органов и тканей – печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем)

II. Аллергические побочные реакции:

- а) немедленного типа, связанные с образованием антител (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница)
- б) замедленного типа, связанные с цитотоксическими лимфоцитами (поражение кожи и слизистых – синдром Лайела, поражения внутренних органов – гепатит, нефрит и др., поражения нервной, кроветворной и др. систем)
- в) псевдо-аллергические

- Не зависят от дозы препарата
- Возможны при введении любого препарата

III. Токсико-аллергические побочные реакции

IV. Дисбиотические нарушения кишечника (дисбактериоз)

Наиболее частые побочные реакции

Изониазид	<ol style="list-style-type: none">1. Воздействие на центральную нервную систему (легкой, средней ст. тяжести и тяжелые)2. на периферическую нервную систему (боли в конечностях, гиперэстезии, полиневрит)3. Вазоконстрикторный эффект (повышение АД, боли в сердце)4. Гепатотоксичность (токсический гепатит)
Пиразинамид	<ol style="list-style-type: none">1. Токсические реакции: артралгии,2. гепатотоксичность (токсический гепатит)
Этамбутол	<ol style="list-style-type: none">1. Токсические реакции:<ul style="list-style-type: none">- нарушение остроты зрения;- чувство присутствия инородного тела в глазах;- развитие неврита зрительного нерва;- нарушение цветоощущения (желтого и зеленого), сужение полей зрения
Рифампицин	<ol style="list-style-type: none">1. Токсические реакции<ul style="list-style-type: none">• гриппоподобный синдром – после приема или введения препарата: слезотечения, повышение температуры тела, насморк, озноб.• гломерулонефрит (рифампициновая анурия, некротический гломерулонефрит)• тромбоцитопеническая пурпура (в основе – аллергическая тромбоцитопения)2. Дисбактериоз
Стрептомицин	<ol style="list-style-type: none">1. Токсические реакции: - ототоксичность,2. Нейротоксичность3. Вазоконстрикторный эффект4. стимуляция гиперпластических эффектов (стимулирует развитие грубой соединительной ткани),5. нефротоксичность (изменения в ОАМ).

Принципы контроля побочных реакций

- Профилактика побочных реакций
- Тщательный и полноценный клинический и лабораторный мониторинг с целью ранней диагностики и контроля динамики
- Оценки тяжести и выяснение (по возможности) генеза
- Своевременное назначение адекватных корригирующих и симптоматических средств
- Обоснованная коррекция этиотропной терапии (снижение дозы, изменение режима приема препарата, нетрадиционные лекарственные формы и проч.)

Патогенетическое лечение

- **Интенсивная фаза**
 1. **противовоспалительное действие**
 2. **антигипоксическое действие**
 3. **предупреждение развития побочных токсико-аллергических эффектов противотуберкулезных препаратов**

Препараты, применяемые в интенсивную фазу

- **кортикостероиды**
- **антиоксиданты**
- **антигистаминные препараты**
- **ВИТАМИНЫ**
- **противовоспалительные негормональные препараты**
- **Гепатопротекторы**
- **Энтеросорбенты**

Патогенетическое лечение

- Фаза продолжения:
 1. предупреждение развития соединительной ткани,
 2. улучшение лимфо- и кровообращения в зоне специфического воспаления с целью лучшего проникновения ПТП в зону поражения,
 3. стимуляция репаративных процессов

Препараты, применяемые в фазу продолжения

- биостимуляторы (алозэ, ФиБС, плацента, стекловидное тело и др.)
- ВИТАМИНЫ
- гепатопротекторы

Симптоматическое лечение

- Отхаркивающие
- Бронхо- и муколитики
- Жаропонижающие
- Дыхательные analeптики
- Детоксикация
- Анальгетики
- Противосудорожные
- Противорвотные

Физиолечение

- Электрофорез
- Ультразвук на область селезенки
- Лазер
- Ультразвук с лидазой

Коллапсотерапия

- Пневмоторакс
- Пневмоперитонеум

- Цель: закрытие полости распада, быстрое рассасывание инфильтрации

- Механизм действия:
 1. Механическое поджатие легкого
 2. Рефлекторное воздействие на плевру или брюшину

Хирургическое лечение

Показания: туберкулемы, полости распада, каверны, эмпиемы

Виды операций: резекции легкого, пульмонэктомия, торакопластика, кавернотомия, открытое лечение каверны, плевродез, плеврэктомия

КББ

Критерии излечения больных туберкулезом

1. Исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления
2. Стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями
3. Регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных)
4. Восстановление функциональных возможностей и трудоспособности

Список литературы

1. [Фтизиатрия \[Электронный ресурс\] : учебное пособие / М., Перельман, Б., И., Богадельникова, 4-е изд. Переработ. и дополн.- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015](http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433188.html) – <http://www.rosmedlib.ru> – <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433188.html>
2. Фтизиатрия: национальное руководство Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. и др./ под ред. М.И.Перельмана - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - <http://www.rosmedlib.ru> Фтизиатрия: национальное руководство Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. и др./ под ред. М.И. Перельмана - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - <http://www.rosmedlib.ru> Фтизиатрия: национальное руководство Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. и др./ под ред. М.И.Перельмана - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - <http://www.rosmedlib.ru> Фтизиатрия: национальное руководство Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. и др./ под ред. М.И.Перельмана - М. :

Спасибо за внимание