

# Лекция №.10

---

**РАЦИОНАЛЬНЫЙ ГИГИЕНО-ДИЕТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ,  
ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ.**

# План лекции.

---

I. -

II. -

III. -

IV. -

V. -

## **Цели лечения:**

---

Излечение больных туберкулезом

Предотвращение летальных исходов и тяжелых осложнений

Предупреждение передачи возбудителя туберкулеза

Предупреждение формирования ЛУ МБТ

## **Критерии эффективности лечения:**

---

Исчезновение клинических и лабораторных признаков  
воспаления

Стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное  
микроскопическим и культуральным исследованиями

Стойкое заживление патологических изменений легочной  
ткани

Восстановление функциональных возможностей и  
трудоспособности

# Исторические аспекты лечения (конец XIX века – середина XX века)

---

санаторное лечение, лечебное питание и общеукрепляющие процедуры

коллапсотерапия (Форланини, 1882)

медикаментозная терапия (противовоспалительные и десенсибилизирующие средства)

*туберкулинотерапия (Кох, 1890)*

# Химиотерапия -

---

- это этиотропная (специфическая) терапия с применением оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, которая направлена на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или на подавление ее размножения (бактериостатический эффект).

*Только при подавлении размножения МБТ или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения*

---

# **Классификация противотуберкулезных препаратов**





# ПТП основного ряда

## Изониазид (Н)

---

**Изониазид (Н)** - гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК), тубазид, INH

- ❑ Активен в отношении быстро размножающейся популяции
- ❑ Менее активен в отношении медленно размножающихся МБТ в макрофагах
- ❑ Ингибирует синтез миколовых кислот
- ❑ Метаболизируется в печени

# ПТП основного ряда

## Изониазид

---

ежедневно: 5-10 мг/кг + вит.В6 30 мг/сут

### **Побочные Эффекты:**

Нарушение ф-ции печени (10-20% повышение трансаминаз)

Лекарственный гепатит

Периф. нейропатия (дозозависимая)

Энцефалопатия, г/боли

Аллергические реакции

# ПТП основного ряда

**Рифампицин (R)** – полусинтетический

---

антибиотик широкого спектра действия

Угнетает синтез ДНК-зависимой РНК –полимеразы  
МБТ

Выраженный бактерицидный эффект

Высоко активен в отношении быстро  
размножающейся популяции

Активен в отношении «полудремлющей»  
микобактериальной популяции

Действует вне- и внутриклеточно

**! Важный компонент лечения больных туберкулезом**

# ЛТЛ основного ряда

## Рифампицин

---

Сут. доза: 10 мг/ кг

ПЭ:

ЖКТ расстройства

Нарушение функции печени

Гриппоподобный синдром

Агранулоцитарная р-ция

Риск тромбоза глубоких вен

# Рифампицин

- снижает эффективность пероральных противозачаточных средств
- снижает концентрацию ингибиторов протеазы,
- снижает эффективность препаратов, метаболизм которых осуществляется через ферментную систему P450 (кортикостероидов, диазепамы, дигитоксина, флуконазола, галоперидола, метадона, пероральных препаратов гипогликемического действия, фенитоина, хинидина, теофиллина, варфарина).

# Микобутин (рифабутин)

---

- Полусинтетический антибиотик рифампицинового ряда
- Сут. доза –300-450 мг/сут
- Высокая антибактериальная активность в отношении МБТ, чувствительных к рифампицину

# Микобутин (рифабутин)

---

- ❑ Схожие или менее выраженные побочные действия, как у R, включая снижение эффективности препаратов, метаболизирующихся с помощью цитохрома P450.
- ❑ RFB в меньшей степени влияет на уровни протеазных ингибиторов по сравнению с R.

# ПТП основного ряда

---

**Пиразинамид ( Z )** – синтетический аналог никотинамида

Активен в отношении «полудремлющих» МБТ

Действует:

- внутриклеточно ( внутри макрофагов)
- в кислой среде
- в очагах острого воспаления
- в среде казеозных масс



# Пиразинамид

---

Сут.доза:

- Ежедневный прием: 25 мг/кг
- Метаболизируется в печени

ПЭ:

- Артралгия
- Нарушение функции печени
- Раздражение желудка
- Фоточувствительность (редко)

# ПТП основного ряда

## Этамбутол (Е)

---

Бактериостатическая активность в отношении быстро размножающейся популяции

□ Подавляет липидный обмен и метаболизм клеточных стенок

Активность выше в щелочной среде

Действует вне- и внутриклеточно

Быстро накапливается в эритроцитах, создавая «депо»

**Используется в комбинации с другими ПТП для предупреждения развития ЛУ**

# Этамбутол

**Сут.доза:**

---

**Ежедневный прием: 15 мг/кг**

**ПЭ:**

Неврит зрит.нерва (0,8% - дозозависимый и обратимый)

Снижение остроты зрения

Потеря цветовосприятия

Периферич. нейропатия, г/боль

Эозинофилия, аллергия

Боль в суставах

Расстройство ЖКТ

# ПТП основного ряда

**Стрептомицин (S)** - аминогликозид , продуцируемый *Streptomyces griseus*

- Подавляют белковый синтез путем нарушения функций рибосом
- Активен в отношении быстро размножающейся популяции
- Действует внеклеточно
- Проникает в межклеточные пространства тканей
- Достигает бактерицидной концентрации в кавернах
- Не проникает через ГЭБ вне воспаления
- Не проникает через клеточную стенку
- Редко применяется из-за высокого уровня лекарственной устойчивости МБТ

# Стрептомицин

- Ототоксичность (потеря слуха в зависимости от суммарной дозы и пиковых концентраций, повышенный риск при почечной недостаточности, может носить необратимый характер),
- Лицевая парестезия,
- Нефротоксичность менее выражена (в зависимости от суммарно дозы и пиковых концентраций, увеличивает риск развития почечной недостаточности, иногда необратимой), периферическая нейропатия, сыпь, вестибулярная токсичность (тошнота, рвота, головокружение),
- Анафилаксия
- Гемолитическая анемия

# Препараты резервного ряда, используемые в лечении ЛУ - ТБ

## • Аминогликозиды/ полипептид

- Канамицин (Km)
- Амикацин (Am)
- Капреомицин (Cm)

## • Фторхинолоны (FQ)

- Офлоксацин (Ofl)
- Левофлоксацин (Lfx )
- Спарфлоксацин (Sfx)
- Моксифлоксацин (Mfx)
- Гатифлоксацин (Gfx)

## • Тиоамиды (производные изоникотиновой кислоты )

- Этионамид (Et)
- Протионамид (Pt)

## • Циклосерин (Cs)/Теризидон (Trd)

## • Пара-аминосалициловая кислота (PAS)

## • Бедаквилин\* (Bq)

## Препараты 3-го ряда, используемые в лечении МЛУ/ШЛУ ТБ

---

- ❖ Линезолид(зивокс) (Lzd)
- ❖ Имипенем/циластатин (Ipm/ Cln)
- ❖ Амоксициллин/клавуланат (Amx /Clv)
- ❖ Кларитромицин (Clr)
- ❖ Клофазимин (Cfz)
- ❖ Тиоацетазон (Thz)

# АМИНОГЛИКОЗИДЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ (Km, Am, Cm)

- 
- Бактериостатическое действие : нарушают протеиновый синтез на рибосомах МБТ
  - Активны против быстро размножающейся популяции
  - АМ характеризуется более высокой микобактерицидной активностью *in vitro* по сравнению с другими аминогликозидами
  - Активность выше в щелочной среде
  - Меньшая активность в кислой, внутриклеточной среде
  - Макс. уровень в крови – через 1-2 ч
  - Проникают во все ткани и жидкости , ЦНС - 10% концентрации уровня в крови



# АМИНОГЛИКОЗИДЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ (Км, Ам, Ст)

---

- Выделяются с мочой: 80-92% введенной дозы в течение 8 ч
- При пониженной выделительной функции почек экскреция замедлена
- Не метаболизируются в печени
- Суточная доза : 15 мг/кг
- Максимальная доза: 1 г
- Для пациентов <50 кг и в возрасте старше 60 лет : 750 мг
- Способ введения: в/м , в/в

# Перекрестная резистентность

---

Между стрептомицином и канамицином, а также стрептомицином и капреомицином – низкая.

Между канамицином и амикацином – высокая (89-100%), т.к. связана с одной и той же мутацией.

Штаммы с устойчивостью к канамицину могут быть устойчивы и к капреомицину.

# Капреомицин

---

Полипептид, получаемый из  
*Streptomyces capreolus*.

Штаммы, устойчивые к  
капреомицину, чаще устойчивы к  
канамицину

*Эффективен в отношении  
устойчивых к канамицину  
(амикацину*

# Побочные реакции на аминогликозиды и капреомицин

## Типичные:

---

Ототоксичность: слуховая и вестибулярная

(Km является наиболее ототоксичным)

Нефротоксичность: острая или хроническая почечная недостаточность, нарушения электролитного баланса

(Cm является наименее нефротоксичным)

## Не типичные:

Гиперчувствительность: кожные реакции (редко: эозинофилия, лекарственная лихорадка, сульфитная чувствительность)

Нервно-мышечная блокада при быстром внутривенном введении (капреомицин)

# Аминогликозиды и Капреомицин

---

## Противопоказания:

Беременность

Аллергия на аминогликозиды

С осторожностью больным с нарушением функции почек при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин

# Группа фторхинолонов

Антибиотики широкого спектра действия

---

Действуют на синтез ДНК МБТ( подавление гиразы ДНК)

Хорошо всасываются в ЖКТ

Выводятся : почками и ЖКТ

Минимальный метаболизм в печени

Хорошо проникают во все ткани и жидкости, в СМЖ –30-50%

Не взаимодействуют с молоком и кальцием

Перекрестная резистентность высокая. При устойчивости к офлоксацину можно использовать левофлоксацин или моксифлоксацин(лучше).

# Группа фторхинолонов

## Взаимодействие с др. препаратами

---

- Способ введения: per os или В/В
- Алюминий, магний, железо, кальций, цинк, сульфат и салицилаты висмута тормозят всасывание из ЖКТ

# Группа фторхинолонов.

## Средние суточные дозы

### **Офлоксацин**

Ofx 800 мг

### **Левофлоксацин**

Lfx 500-750-1000 мг

### **Моксифлоксацин**

*(Авелокс)*

Mfx 400 мг

### **Спарфлоксацин**

Sfx 200 мг

### **Гатифлоксацин**

Gfx 400 мг



# Офлоксацин

---

Способ введения: 800 мг per os или В/В

При заболевании почек доза уменьшается

ЦНС: беспокойное состояние, бессонница,  
головокружение

# Офлоксацин

## Взаимодействие с препаратами

---

Дигоксин: снижается всасывание дигоксина

Этионамид: увеличение токсичности для печени,  
гипотиреоз

Изониазид: снижение ацетилирования изониазида с  
повышением уровня И в крови

Противопоказан больным с аллергией к аспирину

# Левифлоксагин

## Взаимодействие с препаратами

Способ введения: 500-750 мг per os или В/В

---

Выводится : 80% почками в течение 48 ч

**Не** назначать с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидин) и класса III( амиадорон)

Мексилетин (противоаритмик): Fq подавляют цитохром 450 1A2

Пробенецид (терапия подагры): нарушает почечную секрецию Fq ,

Совместное назначение увеличивает на 50% уровень Lfx

# Моксифлоксацин

---

Сут доза :400 мг per os или в/в ( р-р 250 мл)

Биодоступность: 90%

Не назначать с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидин) и

класса III( амиадорон)

При нарушении функции почек и печени – доза не  
изменяется

# Гатифлоксацин

---

Сут доза :400 мг per

Выводится преимущественно почками

Биодоступность 96%

Проникает во все ткани, СМЖ, через плаценту

*Gatifloxacin* выведен с рынка продаж

*в США, Китае, Европе из-за высокой токсичности\**

# Гатифлоксацин

---

**Варфарин : усиливается антикоагуляционный эффект**

**Не назначать с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидин) и класса III( амиадорон)**

**Мексилетин : Fq подавляют цитохром 450 1A2**

**Пробенецид: нарушает почечную секрецию Fq ,**

**совместное назначение увеличивает на 50% уровень Gfx**

# Группа фторхинолонов

ПР:

---

- ✓ ЖКТ расстройства (отсутствие аппетита, тошнота, рвота)
- ✓ Дисбактериоз
- ✓ ЦНС (головокружение, головная боль, перепады настроения)
- ✓ Сердечные нарушения (удлинение QT-интервала)
- ✓ Аллергические кожные реакции
- ✓ Фотосенсибилизация (Ofx, Lfx)
- ✓ Гипогликемия (Lfx)

# Группа фторхинолонов

---

Повышен риск ПР у больных с нарушениями функции почек:

при клиренсе креатинина  $< 50$  мл/мин доза снижается

Противопоказаны беременным/кормящим и детям (задержка роста и нарушение формирования хрящевой ткани)



# Группа фторхинолонов.

## Профилактика ПР

---

- Не назначать в течение 4 ч перед применением препаратов, замедляющих всасывание Fq
- Молоко и молочные продукты замедляют всасывание.
- Обильное питье, потребление высококалорийных продуктов и продуктов с высоким содержанием белка
- Контроль содержания электролитов ежемесячно
- Исключить длительное пребывание на солнце

# Этионамид (ЕТН) Протионамид (РТН)

---

Синтетические производные изоникотиновой кислоты

Активны в отношении быстро и медленно размножающихся МБТ

Действуют вне- и внутриклеточно

Суточная доза: 750 мг – 1000 мг (15-20 мг/кг)

Метаболизируются в печени

Перекрестная резистентность с изониазидом (у 86% штаммов МБТ, у которых устойчивость к изониазиду вызвана мутациями *inhA*).

## Этионамид, Протионамид: побочные эффекты

**Типичные:** желудочно-кишечные расстройства (< 33%),  
металлический привкус во рту, гипотиреоз (особенно при приеме  
в комбинации с PAS)

**Менее типичные:** гепатит, артралгия, периферийная невропатия,  
угнетение ЦНС (резкая смена настроений, угнетенность,  
головокружение)

**Редко:** беспокойность, психоз, возможность припадка, если  
назначается в комбинации с другими противотуберкулезными  
препаратами, действующими на ЦНС (FQs, циклосерин),  
лейкопения, оптический неврит (этамбутол), гипогликемия  
(диабетики)

# Этионамид, Протионамид: лекарственные взаимодействия

---

Могут вызвать увеличение концентрации INH,  
повышают риск INH токсичности

Одновременный прием алкоголя может увеличить  
риск развития психоза

Соблюдайте осторожность, назначая в комбинации  
с фторхинолонами, PAS, циклосерином

# Циклосерин ( Cs)

---

D-4-амино-3-изоксазолидон, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus* и *Streptomyces garyphalus*

Угнетает синтез компонентов клеточной стенки бактерий

# Циклосерин

---

Суточная доза – 750 мг ( 15-20 мг/кг)

Прием во время еды не снижает биодоступность

60-70 % выводится с мочой в неизмененном виде

Снижает метаболизм В6, В12, фолиевой кислоты

При длительном приеме снижается синтез вит К

# Циклосерин

## побочные реакции

**Часто встречающиеся: 3%-30% поражения ЦНС,**  
неврологические и психиатрические

---

- Гиперактивность: тревожность, ночные кошмары, бессонница, тремор, усиление рефлекторных реакций, раздражительность, агрессивность, психоз, судороги
- Гипоактивность: сонливость, летаргия, депрессия, склонность к самоубийству, растерянность, сбивчивая речь
- Головные боли

**Редко встречающиеся: 1%-2%**

Гиперчувствительность  
периферическая нейропатия

# Циклосерин

## взаимодействие с другими препаратами

---

**Алкоголь**: увеличение риска развития судорог, усиление действия алкоголя и циклосерина на ЦНС

**Изониазид, этионамид, протионамид**: увеличение нейротоксического действия циклосерина – особенно судорог (припадки, эпилепсия), сонливость, головокружение

**Фторхинолоны**: нет прямого взаимодействия с циклосерином, но фторхинолоны также оказывают действие на ЦНС



# Циклосерин: побочные реакции

---

Интервал между безопасной дозой (20-30 мг/мл) и токсической (более 30 мг/мл) очень не большой; побочные реакции зависят от дозы

Доза рассчитывается на вес: <50 кг = 500 мг, до 75 кг = 750 мг, >75 кг = 1000 мг

Выводится через почки, почечная недостаточность может усилить побочные реакции

Повышенный риск развития побочных реакций у пожилых людей

# Циклосерин

## побочные реакции

---

Высокая доза пиридоксина 200-300 мг/день, предупреждает развитие побочных реакций, особенно тех, которые возникают при одновременном приеме с изониазидом или этионамида

Глутаминовая кислота ( 6 таб/сут) и глицин повышают переносимость циклосерина

# ПАСК - парааминосалициловая кислота

---

Низкая бактериостатическая активность

Действует внутриклеточно

Метаболизируется в печени

Суточная доза -10-12 г ( 150 мг/кг)

# ПАСК

## Побочные реакции

Желудочно-кишечные расстройства : 10%-20% тошнота, рвота, диарея, наиболее часто при приема вместе с этионамидом

Иммунологическая гиперчувствительность :

- 5%-10% сыпь, температура, конъюнктивит;
- Лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия гепатит

Эндокринные нарушения:

- Гипотиреоз при одновременном приеме с этионамидом
- Гипогликемия у больных, страдающих сахарным диабетом

# ПАСК

## Побочные реакции

---

Гранулированная форма препарата снижает развитие желудочно-кишечных расстройств

Сухие соленые продукты уменьшают желудочно-кишечные расстройства

# BEDAQUILINE (TMC207)

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ КЛАССА ДИАРИЛХИНОЛИНОВ

**The use of  
bedaquiline in  
the treatment of  
multidrug-resistant  
tuberculosis**

Interim policy guidance



- *Рекомендован ВОЗ, CDC, РОФ для лечения больных МЛУ ТБ*
- Зарегистрирован в РФ в октябре 2013 года
- Мишенью бедаквилаина является аденозин-5'-трифосфат-АТФ-синтаза микобактерий
- Отсутствует перекрестная резистентность с другими противотуберкулезными препаратами
- Демонстрирует селективность в отношении микобактериальной (прокариотической) АТФ-синтазы
- Оказывает бактерицидное действие как на реплицирующиеся, так и на нереплицирующиеся МБТ

---

В клинических исследованиях (22 исследования) показал высокую эффективность лечения у больных МЛУ ТБ.

Результаты исследования (IIb фаза, 160 человек, 2 года наблюдения после приема бедаквилина): эффективное лечение к 120 неделе - **57,6%** в группе бедаквилина и 31,8% - в группе плацебо ( $p=0,003$ ) [ВОЗ, 2013]

# Бедаквиллин

- Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты ( $>15\%$ ) :  
тошнота (41%/37%), артралгия (37%/27%), головная боль (29%/21%)
- Повышение уровня трансаминаз (11%/1,2%).
- Удлинение QT  $> 450$ мс (26,6% /8,6%) и/или увеличение продолжительности QT  $>$  чем на 60 мс (9,1% /2,5%), сообщений о серьезных аритмиях не было



# Фармаконадзор бедаквилина

## Предотвращение развития лекарственной устойчивости:

---

Назначение бедаквилина строго по показаниям в соответствии с приказом МЗ

Применение препарата при определенных условиях, в соответствии с рекомендациями РОФ (достоверные ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда, высокая приверженность к лечению).

## **Предотвращение побочных эффектов:**

Отбор пациентов для назначения бедаквилина (исключение детей, ЛЖВ, получающих антиретровирусную терапию, людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Исключение совместного использования препаратов, удлиняющих интервал QT (в том числе моксифлоксацина).

Систематический мониторинг побочных явлений (лабораторный и инструментальный мониторинг функций сердца, печени, почек).

## **Надзор за произошедшими побочными эффектами:**

Система спонтанных сообщений в Росздравнадзор.

Когортный мониторинг побочных эффектов.

## Режим дозирования бедаквилина

---

400 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель, далее (с 3 по 24 недели) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 часов между дозами) на протяжении последующих 22 недель (в суммарной дозе 600 мг в неделю).

Общая продолжительность курса лечения препаратом составляет 24 недели.

Необходимо подчеркнуть важность приема полного курса терапии.

# Бедаквилин

## Противопоказания

- гиперчувствительность к бедаквилину и/или любому другому компоненту препарата;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- тяжелая печеночная недостаточность (в связи с отсутствием клинических данных по безопасности препарата в этой группе);
- врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

# Линезолид- антибиотик класса оксазолидонов

---

Взаимодействует с бактериальными рибосомами  
(нарушает процесса трансляции при синтезе белка)

Способ введения: per os или в/в

Суточная доза: 600 мг

Резистентность развивается медленно путем  
многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК  
и происходит редко

# Линезолид

## Побочные действия

---

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, инсомния, извращение вкуса, изменение окрашивания языка.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови:* анемия, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения.

*Со стороны органов ЖКТ:* диарея, тошнота, рвота, запор; кандидоз слизистой оболочки полости рта, отклонения показателей функции печени, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, уровня билирубина.

*Со стороны кожных покровов:* сыпь.

## Линезолид

### Взаимодействие с препаратами

---

Не рекомендуется сочетать с симпато- и дофаминомиметиками, вазопрессорами.

При одновременном применении с антидепрессантами СИОЗС — риск развития серотонинового синдрома; необходимо воздержаться от применения СИОЗС в течение как минимум 14 дней до назначения линезолида

СИОЗС ( селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): флуоксетин (Прозак), пароксетин (Паксил), флувоксамин (феварин), циталопрам (ципралекс) и сертралин (Золофт).

---

# Лекарственная устойчивость



# Лекарственная устойчивость

---

- это природная или приобретенная способность возбудителя заболевания сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств.
- это снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микроорганизмов способен размножаться при воздействии на него препарата в критической или более высокой концентрации.
- это фундаментальное биологическое свойство всех живых организмов – приспособляемости к изменениям условий внешней среды

---

# Виды лекарственной устойчивости

---

• **Начальная (первичная) лекарственная резистентность** - наличие лекарственной устойчивости к одному и более препаратам у впервые зарегистрированных больных, ранее не принимавших противотуберкулезные препараты или получавших их не более 1 мес.

---

**• Приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость - устойчивость МБТ, развившаяся во время лечения у больных, получавших их более 1 мес.**

---

**Монорезистентность** - ЛУ МБТ к одному противотуберкулезному препарату

**Полирезистентность** - ЛУ МБТ к двум и более ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина

*Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) :*

---

*устойчивость M. tuberculosis*

*к*

*изониазиду и рифампицину*

*одновременно*

*вне зависимости устойчивости к др. ПТП*

---

## ШЛУ (XDR):

ЛУ к изониазиду, рифампицину, одному из  
аминогликозидов или полипептиду (**К/А или Саp**)  
и фторхинолону вне зависимости от устойчивости к  
др. ПТП

# Лекарственная резистентность обусловлена хромосомными мутациями в гене МБТ

---

## Частота природных мутаций

Изониазид	$1.8 \times 10^{-8}$
Рифампицин	$2.2 \times 10^{-10}$
Этамбутол	$1.0 \times 10^{-7}$
Стрептомицин	$2.9 \times 10^{-8}$



# Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости МБТ

Drug (year of discovery)	MIC µg/ml	Gene(s) involved in resistance	Gene function	Role	Mechanism of action	Mutation frequency %
Isoniazid (1952)	0.02–0.2	<i>katG</i> <i>inhA</i>	Catalase-peroxidase Enoyl ACP reductase	Pro-drug conversion Drug target	Inhibition of mycolic acid biosynthesis and other multiple effects	50–95 8–43
Rifampicin (1966)	0.05–1	<i>rpoB</i>	β subunit of RNA polymerase	Drug target	Inhibition of RNA synthesis	95
Pyrazinamide (1952)	16–50 (pH 5.5)	<i>pncA</i>	Nicotinamidase/pyrazinamidase	Pro-drug conversion	Depletion of membrane energy	72–97
Ethambutol (1961)	1–5	<i>embB</i>	Arabinosyl transferase	Drug target	Inhibition of arabinogalactan synthesis	47–65
Streptomycin (1944)	2–8	<i>rpsL</i> <i>rrs</i> <i>gidB</i>	S12 ribosomal protein 16S rRNA rRNA methyltransferase (G527 in 530 loop)	Drug target Drug target Drug target	Inhibition of protein synthesis	52–59 8–21 ?
Amikacin/kanamycin (1957)	2–4	<i>rrs</i>	16S rRNA 16S rRNA	Drug target	Inhibition of protein synthesis	76
Capreomycin (1960)		<i>tlyA</i>	2'-O-methyltransferase			
Quinolones (1963)	0.5–2.5	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	DNA gyrase subunit A DNA gyrase subunit B	Drug target	Inhibition of DNA gyrase	75–94
Ethionamide (1956)	2.5–10	<i>etaA/ethA</i>  <i>inhA</i>	Flavin monooxygenase	Prodrug conversion Drug target	Inhibition of mycolic acid synthesis	37 56
PAS (1946)	1–8	<i>thyA</i>	Thymidylate synthase	Drug activation?	Inhibition of folic acid and iron metabolism?	36

MIC = minimum inhibitory concentration; ACP = acyl carrier protein; PAS = para-aminosalicylic acid.

---

# Режимы химиотерапии

# Режим химиотерапии

---

- комбинация противотуберкулезных препаратов, их дозы и сроки лечения.
- состоит из двух фаз

Подразделяются на:

- стандартные (при неизвестной ЛУ возбудителя)
- индивидуализированные (на основании индивидуальных результатов ТЛЧ)

## Фаза интенсивной терапии

---

- Максимальное воздействие на микобактериальную популяцию
- Предотвращение развития лекарственной устойчивости
- Ликвидация клинических проявлений
- Уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах

# Фаза продолжения лечения

---

Подавление сохраняющейся популяции

Дальнейшая инволюция туберкулезного процесса

Восстановление функциональных возможностей

Предотвращение обострения туберкулезного процесса

# Режимы химиотерапии

	Режим	Фазы курса химиотерапии	
		Интенсивная	Фаза продолжения
Чувствительный	I / III	2-3 H R/Rb Z E[S]	4 H R / 4H R E 5 H R E 12 H R/Rb/ 12 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb E [Z]
Полирезистентный	II	3 Km /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]
МЛУ ТБ с ЛЧ к Ofx	IV	8 CmLfx <b>Z Cs/Trd</b> Pto/Eto PAS [Km/Am] [E][Mfx Sfx][Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx ]
МЛУ ТБ с ЛУ к Ofx	V	8 <b>Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd</b> [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E ] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

# Клинические причины низкой эффективности

позднее выявление ТБ

некачественная или поздняя диагностика ЛУ МБТ

неадекватные исходные режимы химиотерапия

неадекватная коррекция химиотерапии

низкое качество ПТП

недостаточная хирургическая активность

Перерывы в лечении, незавершенное лечение

# Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов

**Назначение и коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:**

1. На основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.
2. На основании результата ТЛЧ на жидких или плотных питательных средах к препаратам основного и резервного ряда.

## Молекулярно-генетические методы определения лекарственной устойчивости возбудителя

- Gene Xpert MTB/RIF (*R*) : 90 мин
- Мультиплексная ПЦР (Синтол) (*HR Fq*): 5,5 ч
- ТБ –Биочип (*HR Fq*) : 24 ч
- ДНК – стриповый Hain Lifescience (*HRE Fq Am/Cm*): 5ч



# Химиотерапия по результатам GeneXpert

- GeneXpert

- 
- 
- 

- 
- 
- 
- 



## Коррекция 4 режима *Ст Lfx Z Cs PAS Pto*

**чувствительность к Км**

- замена Ст на Км;

**устойчивость к Ofx**

- замена Lfx на Mfx;

**чувствительность к Е**

- Е вводят в схему

**ШЛУ**

- 5 режим

# Выбор режима химиотерапии на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя МГМ

- ЛЧ –
- I режим
- Поли-резистентность
- II режим

- МЛУ –
- IV режим

- МЛУ –
- V режим

- Результат ТЛЧ на жидких/плотных средах



- ЛУ к R

- Стандартный
- IV режим
- МЛУ –
- IV режим

- МЛУ –
- V режим

- Результат ТЛЧ на жидких/плотных средах



- ЛЧ к R
- ЛУ к H
- II режим

- Результат ТЛЧ на жидких/плотных средах
- Поли-резистентность
- II режим

# Схема составления IV режима химиотерапии (МЛУ ТБ с чувствительностью к офлоксацину)

- Не менее 5 препаратов
- Интенсивная фаза - не менее 8 месяцев
  - Ст
  - Ам
  - Кр
  - По ТЛЧ
- Фаза продолжения - не менее 12 месяцев
- Переход на фазу продолжения при получении двух отрицательных посевов с интервалом в один месяц
  - Lfx, Mlx, Sfx
  - При приеме Bq – только Lfx
- Z
  - Всегда
- Bq
  - На 6 месяцев или более по решению ВК
- E
  - При ЛЧ
- Cs
  - При ЛЧ, в.т.ч. предпо-лагаемой
- Pto

## Схема составления V режима химиотерапии (МЛУ ТБ с устойчивостью к офлоксацину)

- Не менее 6 препаратов
- Интенсивная фаза - не менее 8 месяцев
- Фаза продолжения - не менее 12 месяцев
- Переход на фазу продолжения при получении четырех отрицательных посевов с интервалом в один месяц

•Lfx, Mfx

•Cs, Trd

•Bq

•Lzd

•Cm

•Z

•E

•Pto

•PAS

•Imp, Mn +

## Назначение IV режима у пациентов с высоким риском МЛУ ТБ

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ
- 
- больные туберкулёзом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза
  - больные с рецидивом туберкулеза и др. случаями повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину
  - при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ (для больных ВИЧ-инфекцией – вне зависимости от количества принятых доз)

# Выбор режима химиотерапии при неизвестной ЛЧ МБТ

• Пациент  
Ф.И.О. М.П.Т.В.

• НЕТ

• I / III режим

• ТЛЧ

• Чувствительность - I режим

• Полирезистентность – II режим

• МЛУ - IV режим

• МЛУ – V режим

• ДА

• IV режим

• ТЛЧ

• МЛУ -IV режим

• МЛУ – V режим

## Мероприятия необходимые для предотвращения трансмиссии

- Повышение эффективности лечения особенно больных с бактериовыделением
- Соблюдение стандартов лечения в сочетании с индивидуализированным подходом
- Охват лечением всех больных туберкулезом
- Быстрое выявление туберкулеза и быстрая диагностика ЛУ
- Соблюдение мер инфекционного контроля
- Химиопрофилактика лицам из тесного контакта с больными ( по спектру ЛУ больного)
- Более широкое применение методов хирургии и коллапсотерапии, особенно в случае деструктивного туберкулеза легких и МЛУ/ШЛУ МБТ.

---

**При не эффективности проводимой  
терапии должен быть решён вопрос об  
возможности хирургического лечения**



# **Показания к хирургическому лечению**

---

Экстренные

Плановые (условно)

# Показания к плановым операциям

---

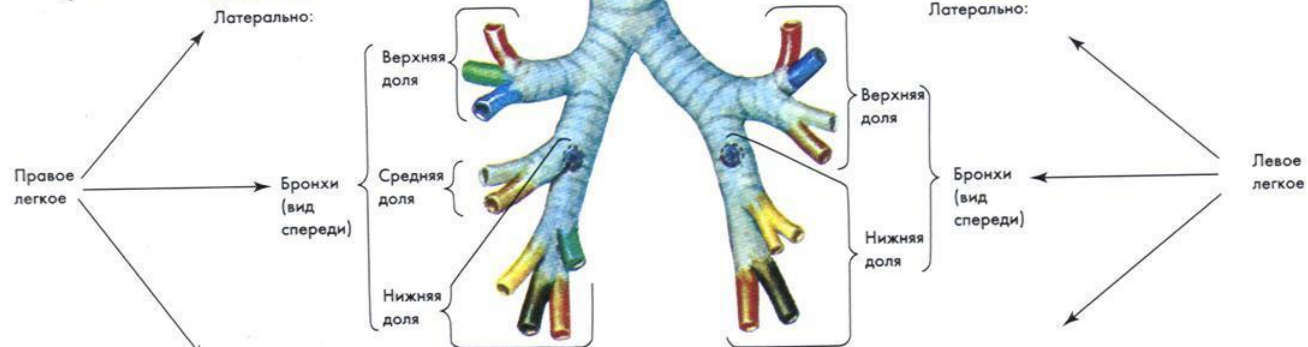
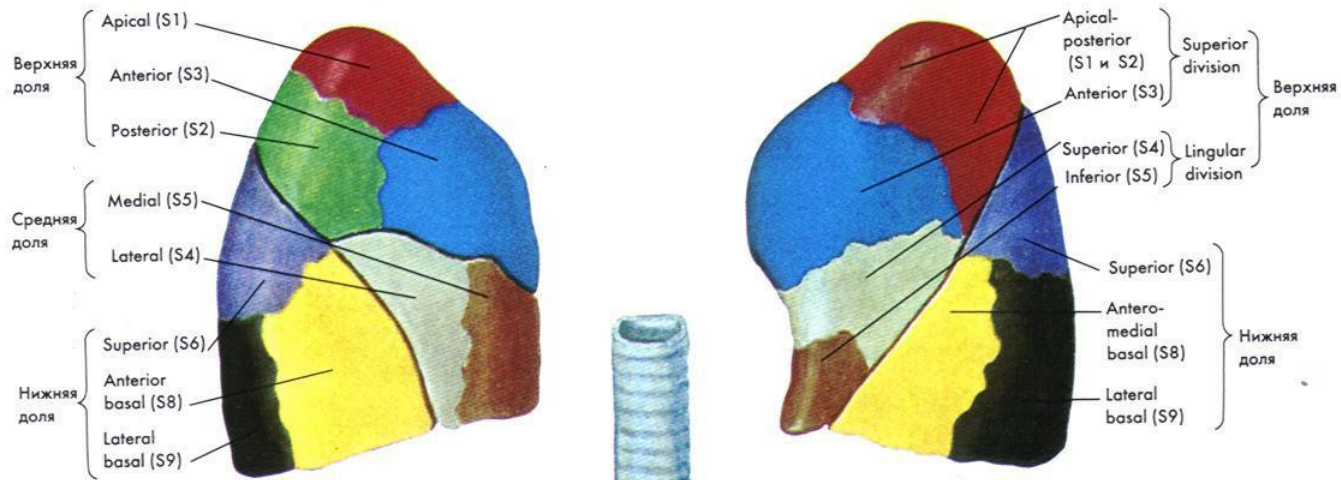
- Все случаи не эффективного лечения туберкулёза лёгких
- Большие остаточные изменения (риск реактивации)
- Сопутствующие заболевания которые усиливают риск реактивации туберкулёзного процесса (сахарный диабет, ВИЧ инфекция)
- Социальная реабилитация (работники декретированных профессий – повара, сотрудники закрытых коллективов и т.д.)

# Виды оперативных вмешательств:

---

## Операции на грудной клетке:

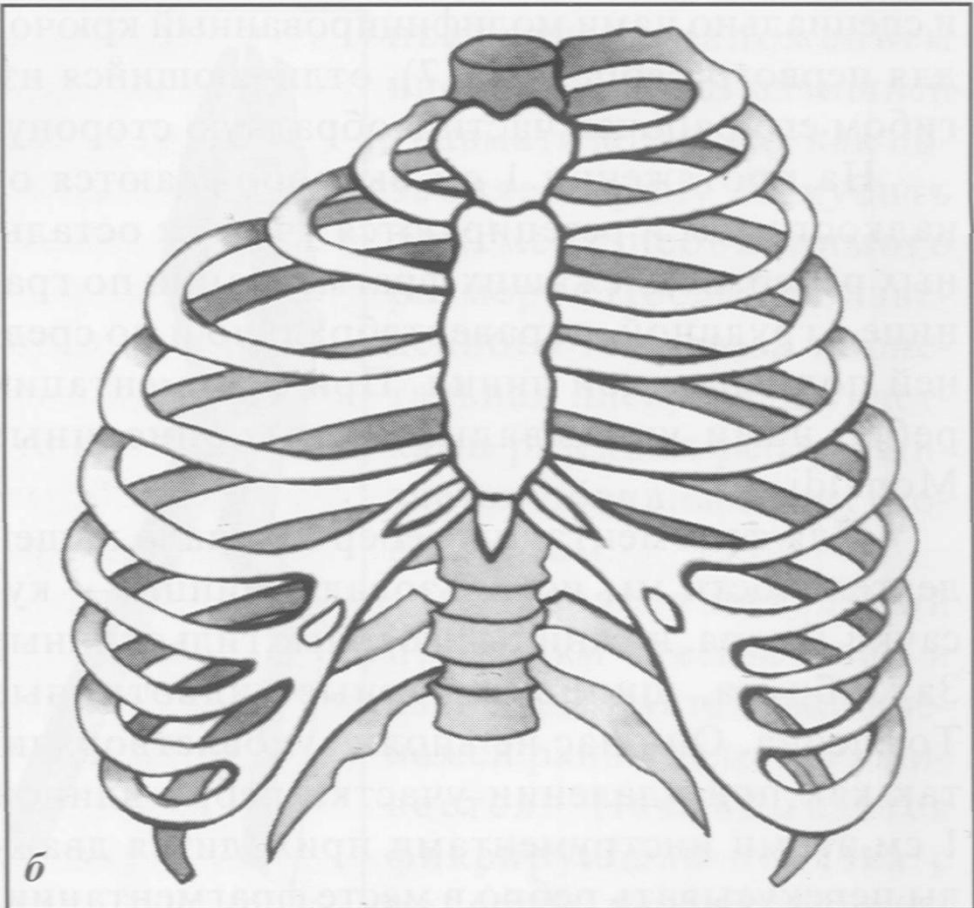
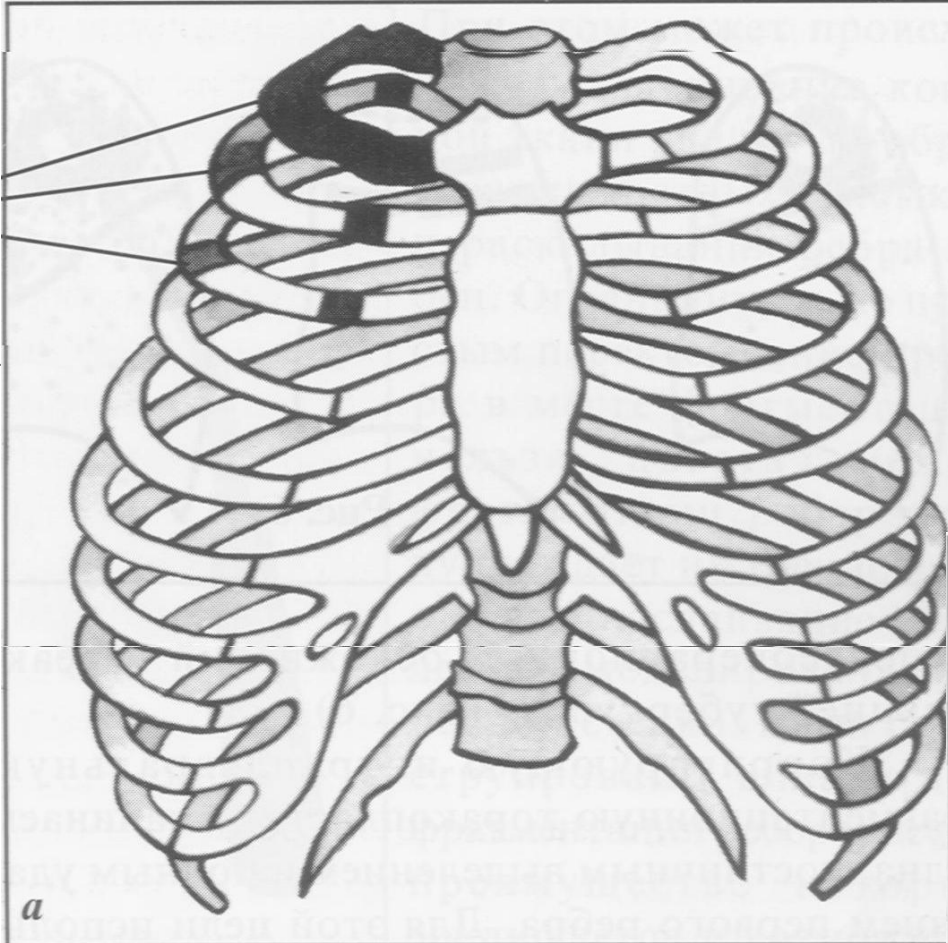
- Торакоцентез и дренирование плевральной полости (Гиппократ)
- Торакотомия (диагностическая и лечебная)
- Медиастинотомия
- Плевростомия
- Торакопластика



# Операции на лёгких:

---

1. Атипичные (краевые) резекции
2. Сегментарные резекции
3. Лобэктомии
4. Билобэктомии
5. Комбинированные резекции (верхняя лобэктомия и S6, нижняя лобэктомия и S1 и т.д.)
6. Пневмонэктомия
7. Лимфоаденэктомии
8. Транстернальные и трансперикардальные окклюзии бронхов





# Хирургическое лечение осложнений туберкулёза лёгких

---

Виды осложнений:

1. Пневмоторакс
2. Кровотечения
3. Эмпиема плевры (острая и хроническая)

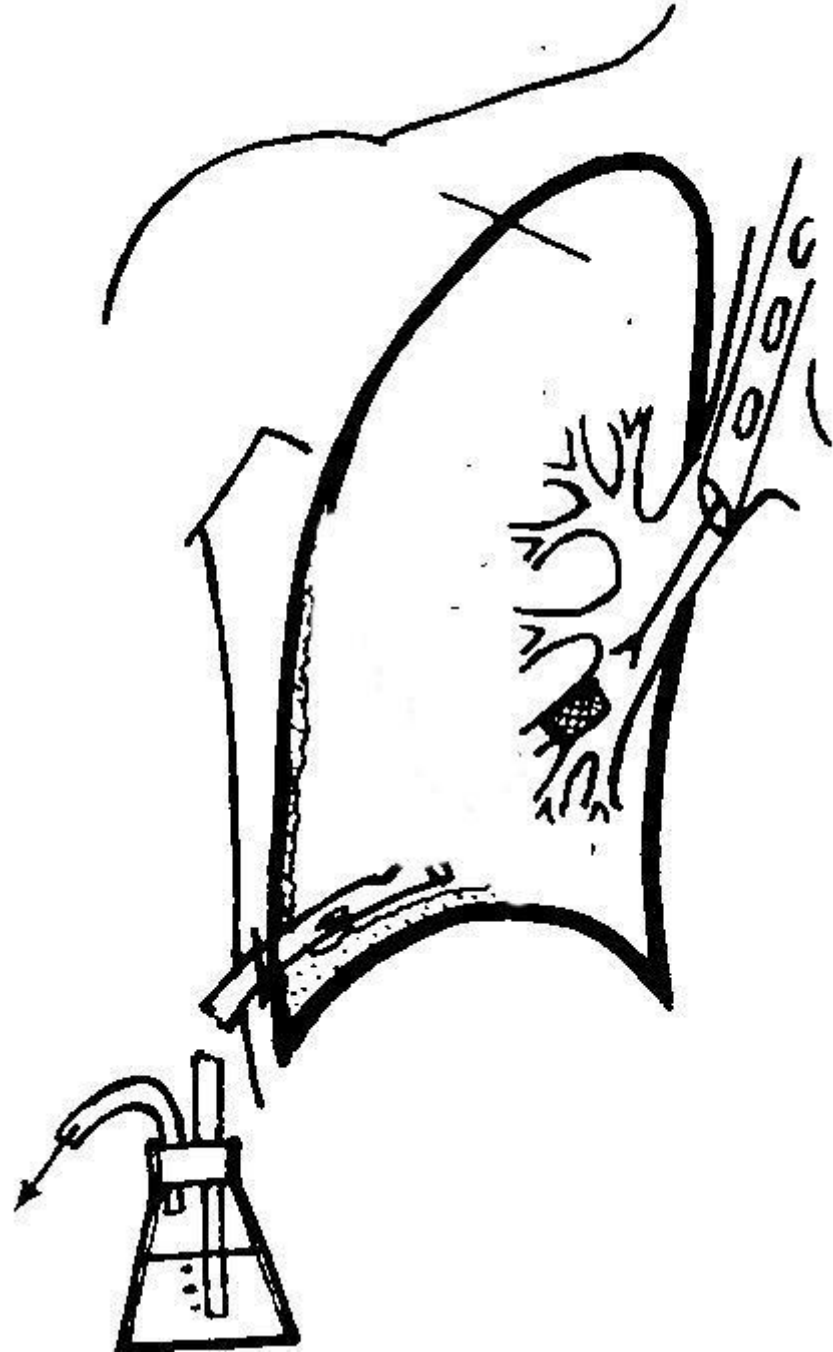
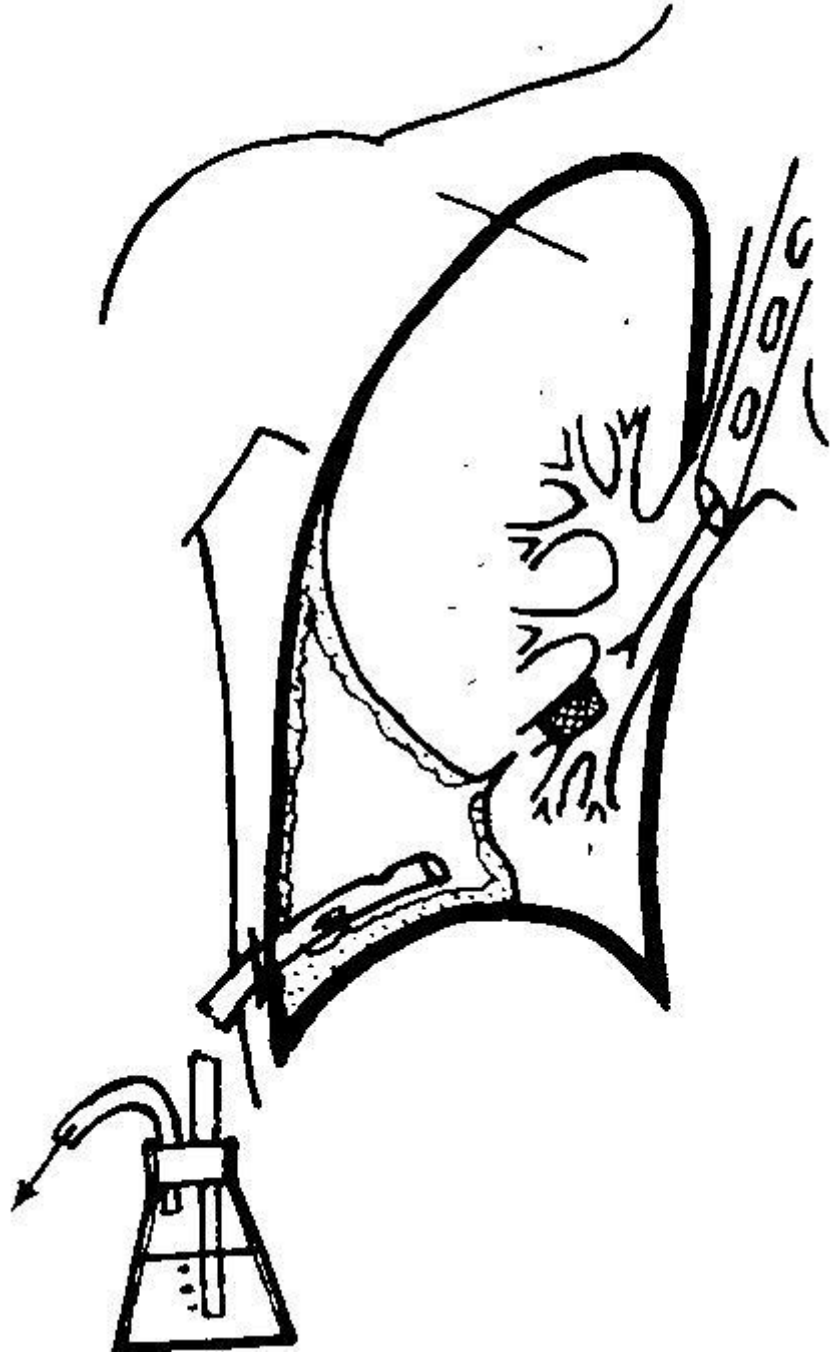
# Пневмоторакс (лечение)

---

Пункция и дренирование плевральной полости

Плевродез





# Эмпиема плевры (лечение)

---

Пункция и дренирование плевральной полости

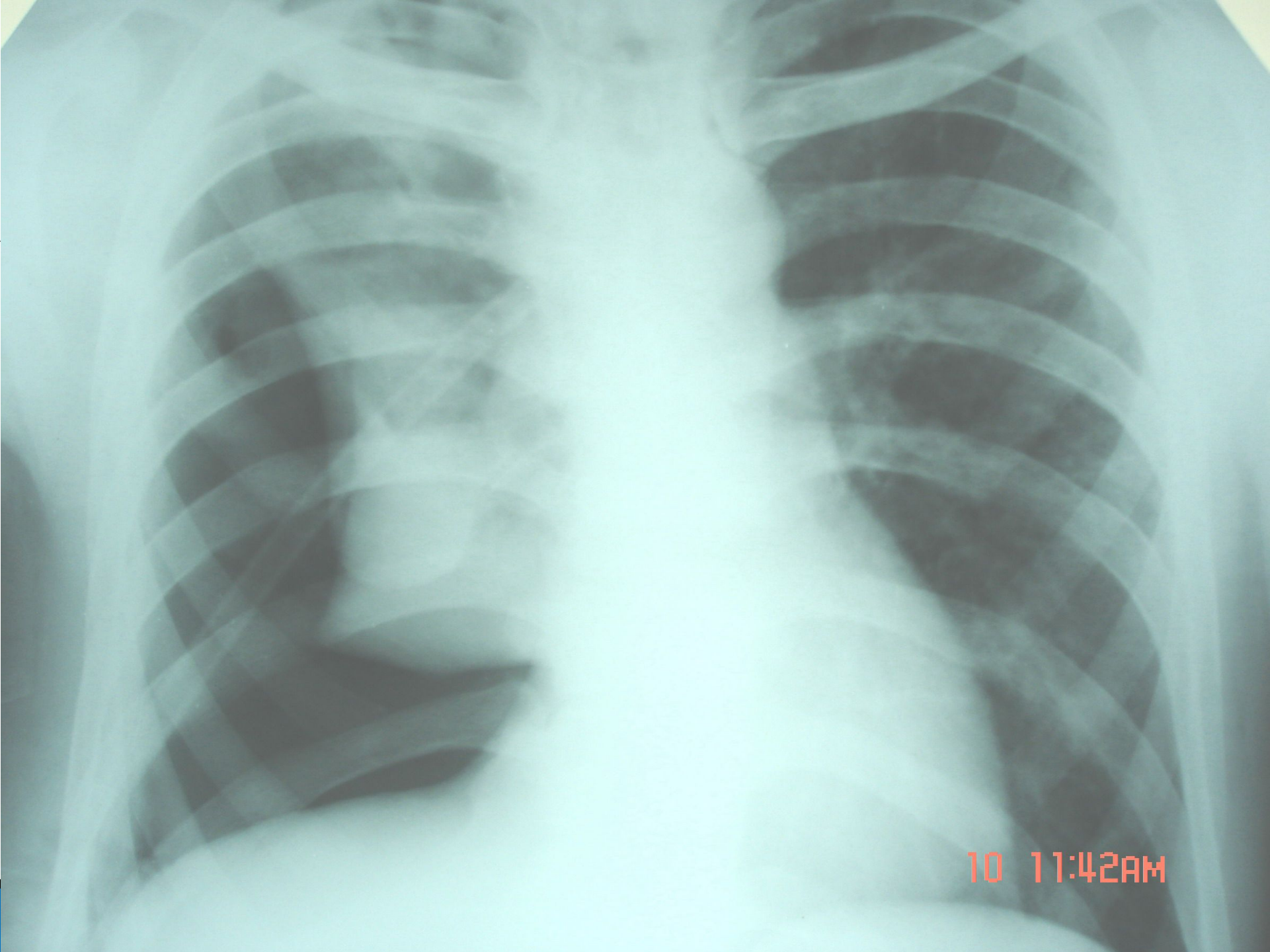
Лаваж

Плевростома

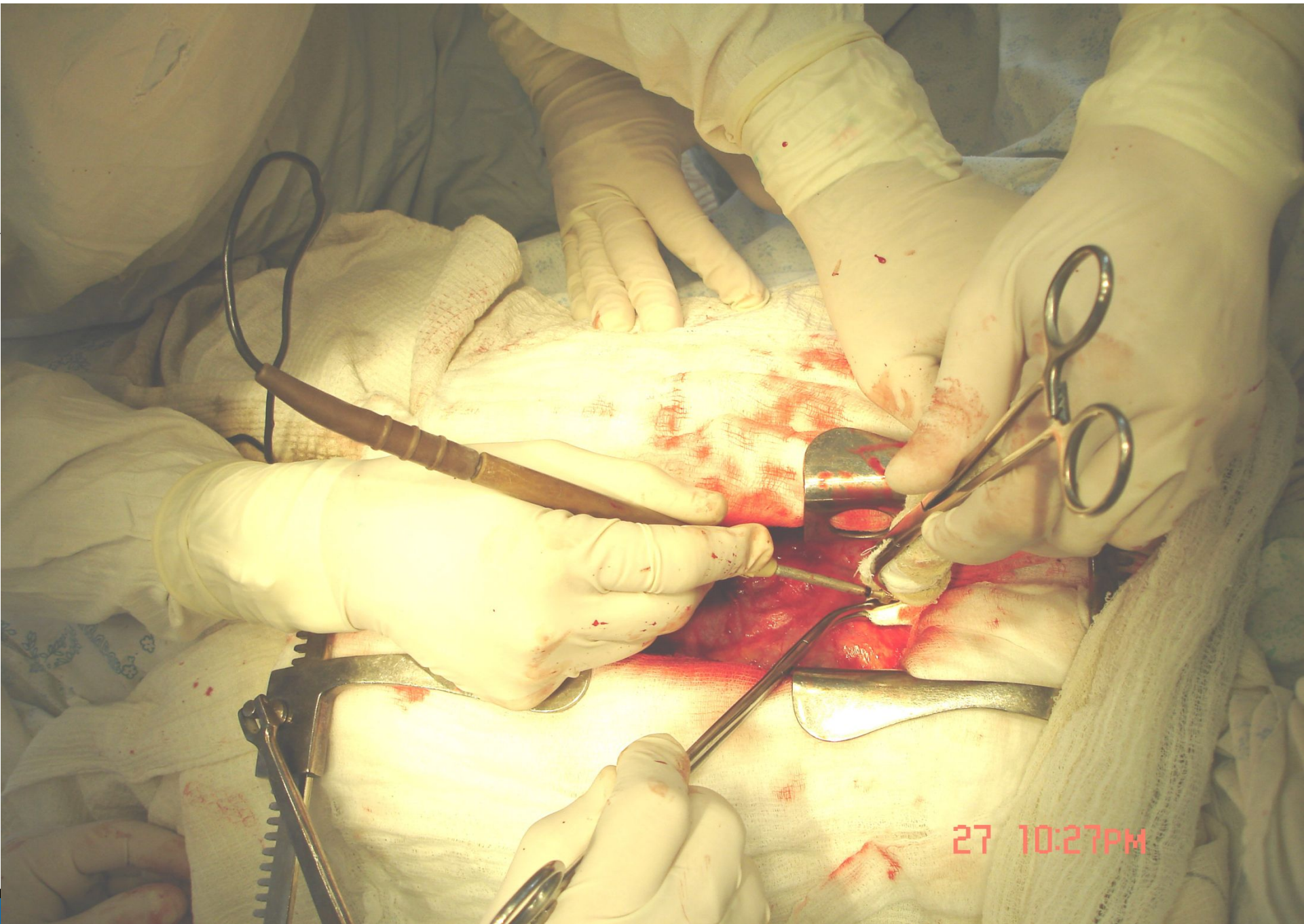
Плеврэктомия

Поисковая окклюзия бронха

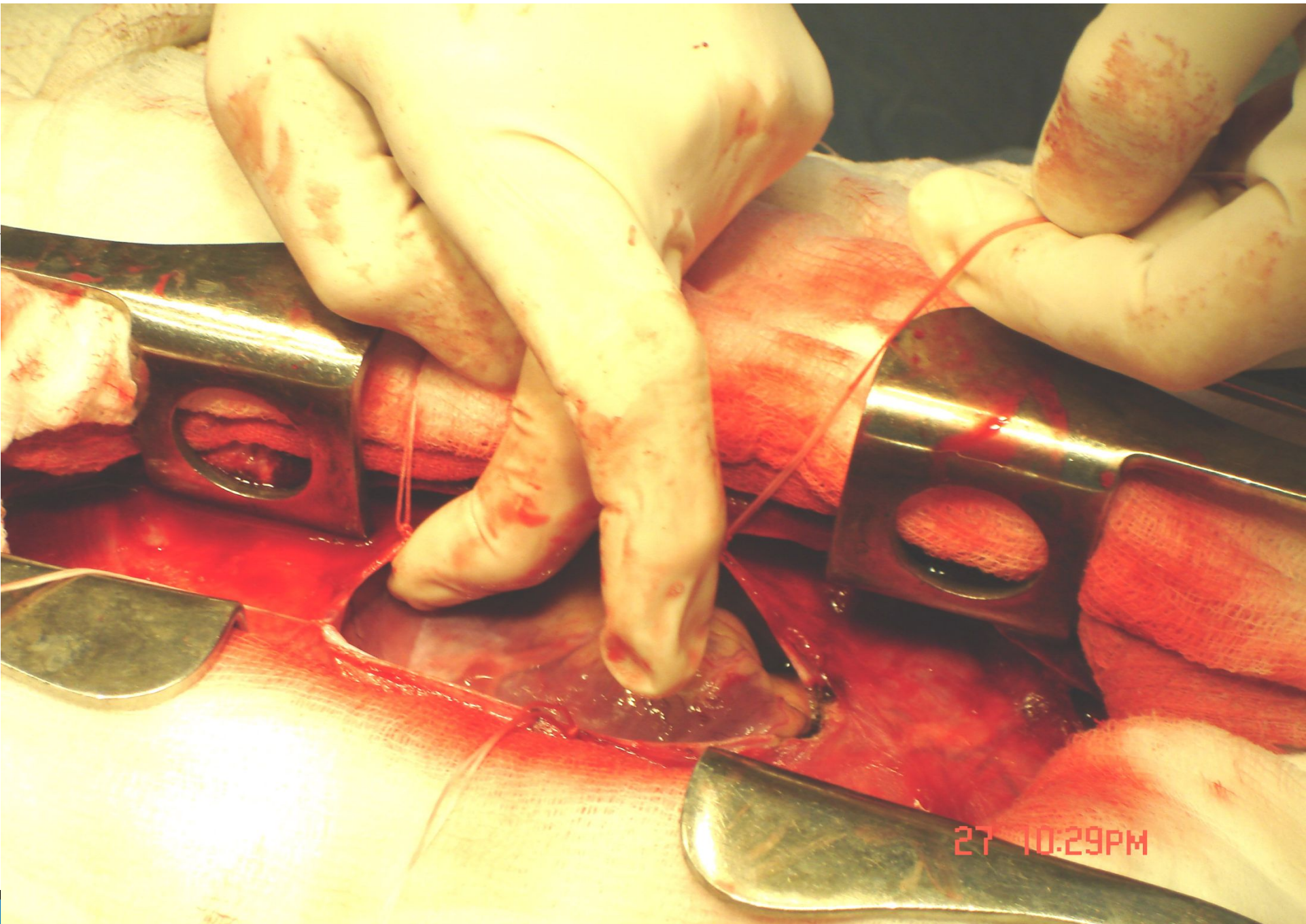
Трансстернальная, трансперикардальная окклюзия бронха с последующей плевростомией и пневмонэктомией











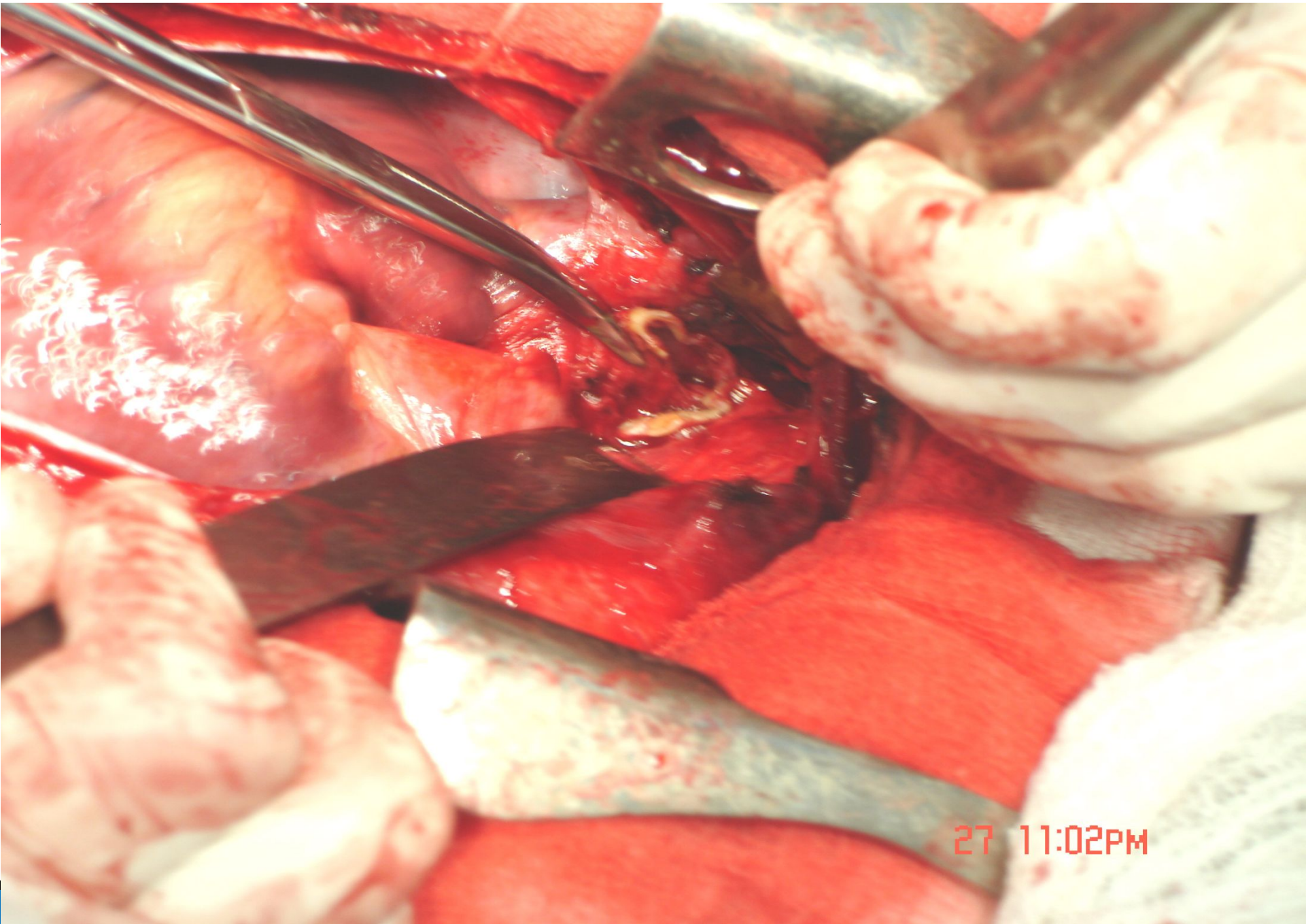
















A 1111

10 11:43





10 11:4

# Легочные кровотечения (лечение)

---

Постельный режим

Гемостатическая терапия

Управляемая гипотония

Поисковая окклюзия бронха

Резекция доли, билобэктомия, пульмонэктомия в случаях неэффективного консервативного лечения

# Стратегия борьбы с туберкулезом

## 1. Ранее выявление туберкулеза:

- А. Клинический;*
- Б. Лучевой;*
- В. Бактериологический.*
- Г. Аллергический*
- Д. Морфологический*

## 2. Эффективное лечение туберкулеза:

- А. Антибактериальная терапия;*
- Б. Хирургическое лечение туберкулеза;*
- В. Санаторно-курортное лечение и реабилитация больных.*

## 3. Предупреждение распространения туберкулеза:

- А. Жесткий мониторинг каждого случая;*
- Б. Противоэпидемические мероприятия в очаге;*
- В. Улучшение качества жизни населения;*
- Г. Противодействие дезадаптации человеческой популяции;*
- Д. Снижение факторов риска.*

Спасибо за  
внимание!