

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)

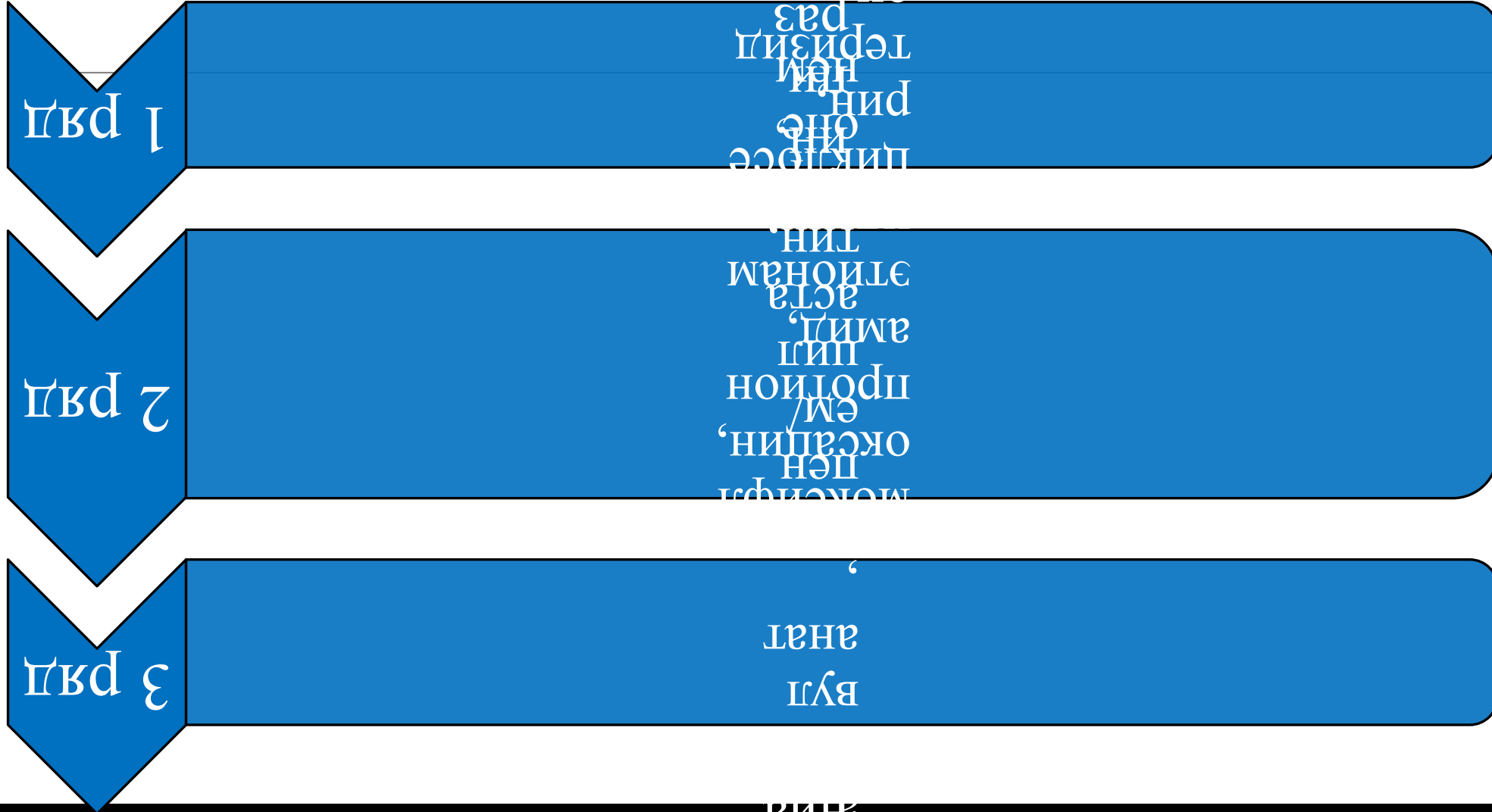
Химиотерапия -

- 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

Лекарственные препараты для лечения туберкулеза



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

(Sm 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

Левофлоксацин

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 приеме 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 бедаквилина 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 м²);
- 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	1.8×10^{-8}
Рифампицин	2.2×10^{-10}
Этамбутол	1.0×10^{-7}
Стрептомицин	2.9×10^{-8}

Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости МБТ

Drug (year of discovery)	MIC $\mu\text{g/ml}$	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 Z Cs/Trd 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 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [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

1 этап

• ЛУ к R

• Стандартный
• IV режим
• МЛУ –
• IV режим

• МЛУ –
• V режим

• Результат ТЛЧ на жидких/плотных средах

2 этап

• 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
- Фаза продолжения - не менее 12 месяцев
- Переход на фазу продолжения при получении двух отрицательных посевов с интервалом в один месяц
 - 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)

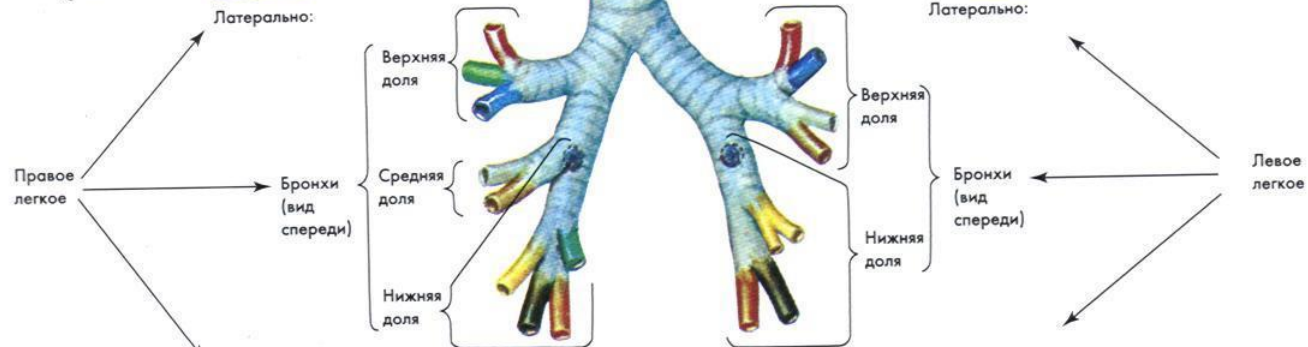
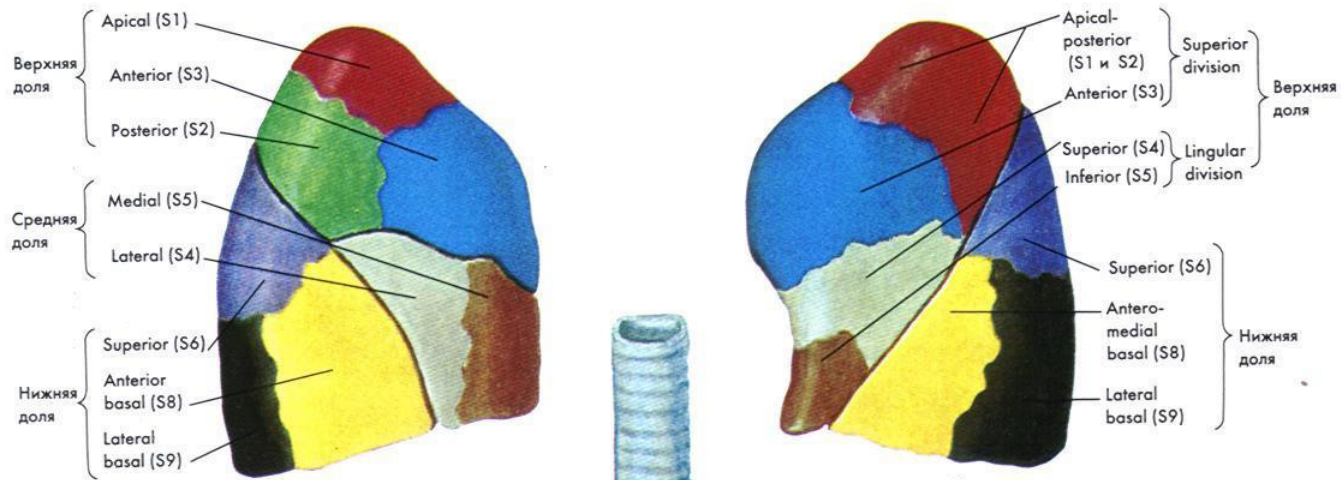
Показания к плановым операциям

- 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:

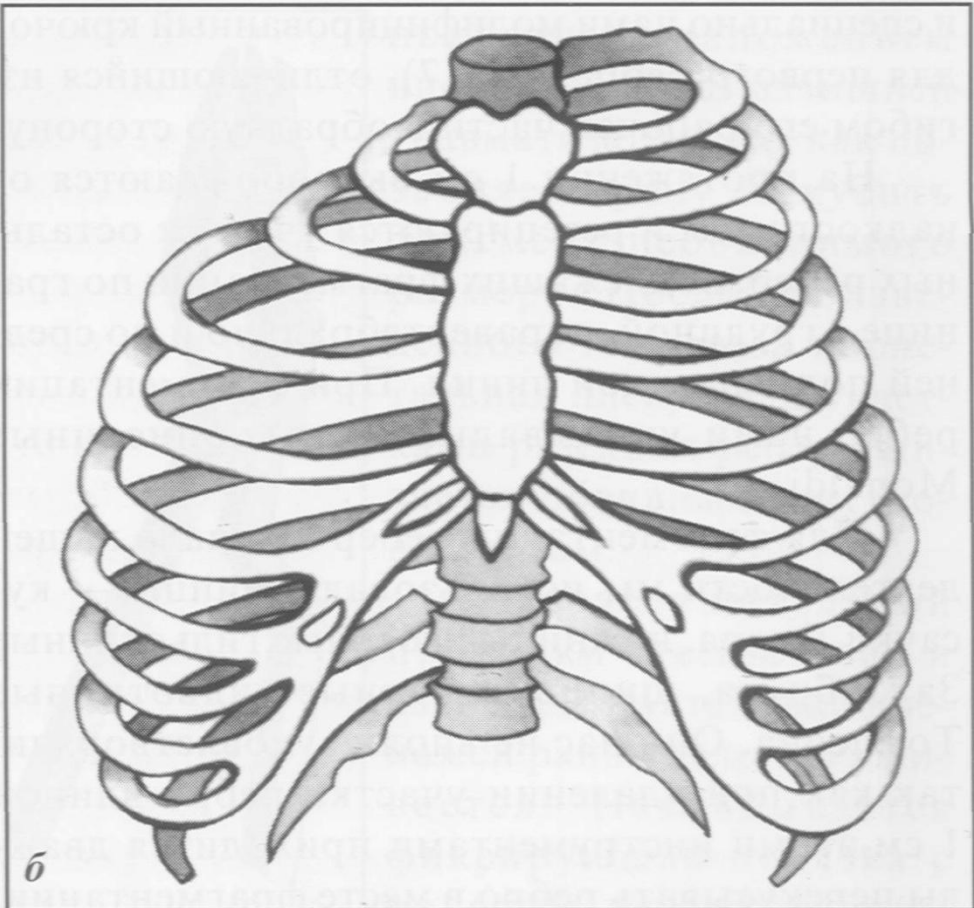
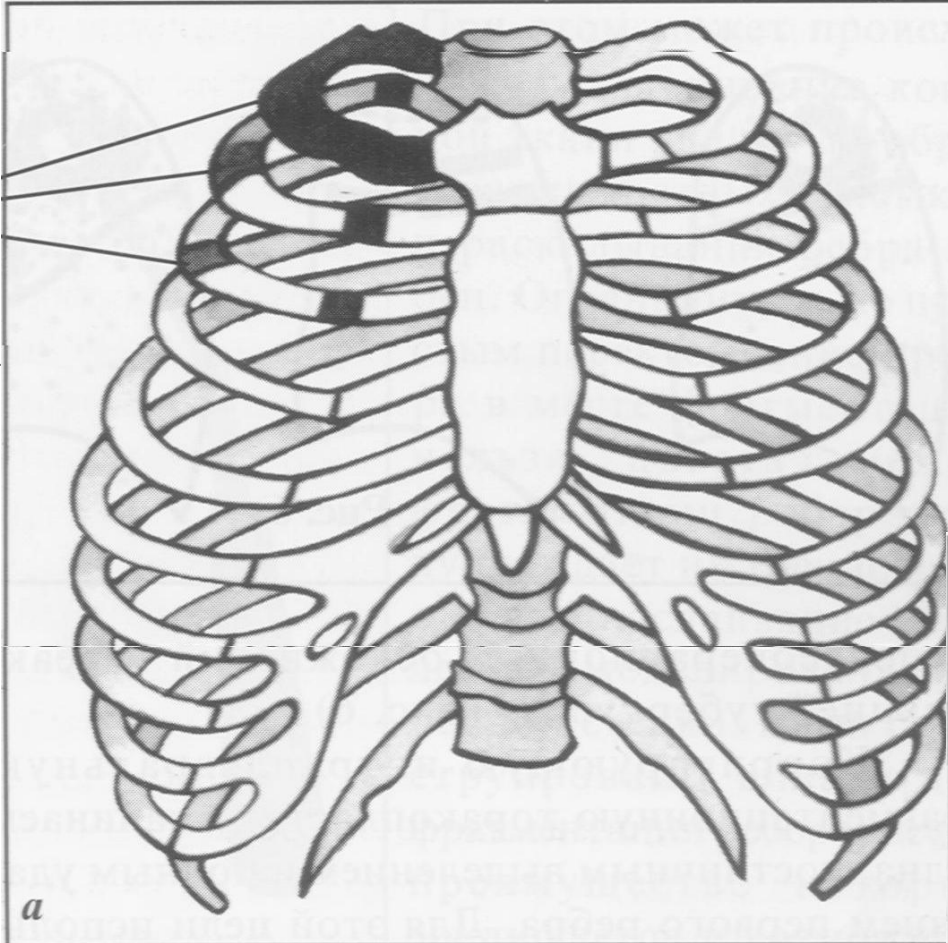
Операции на грудной клетке:

- 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

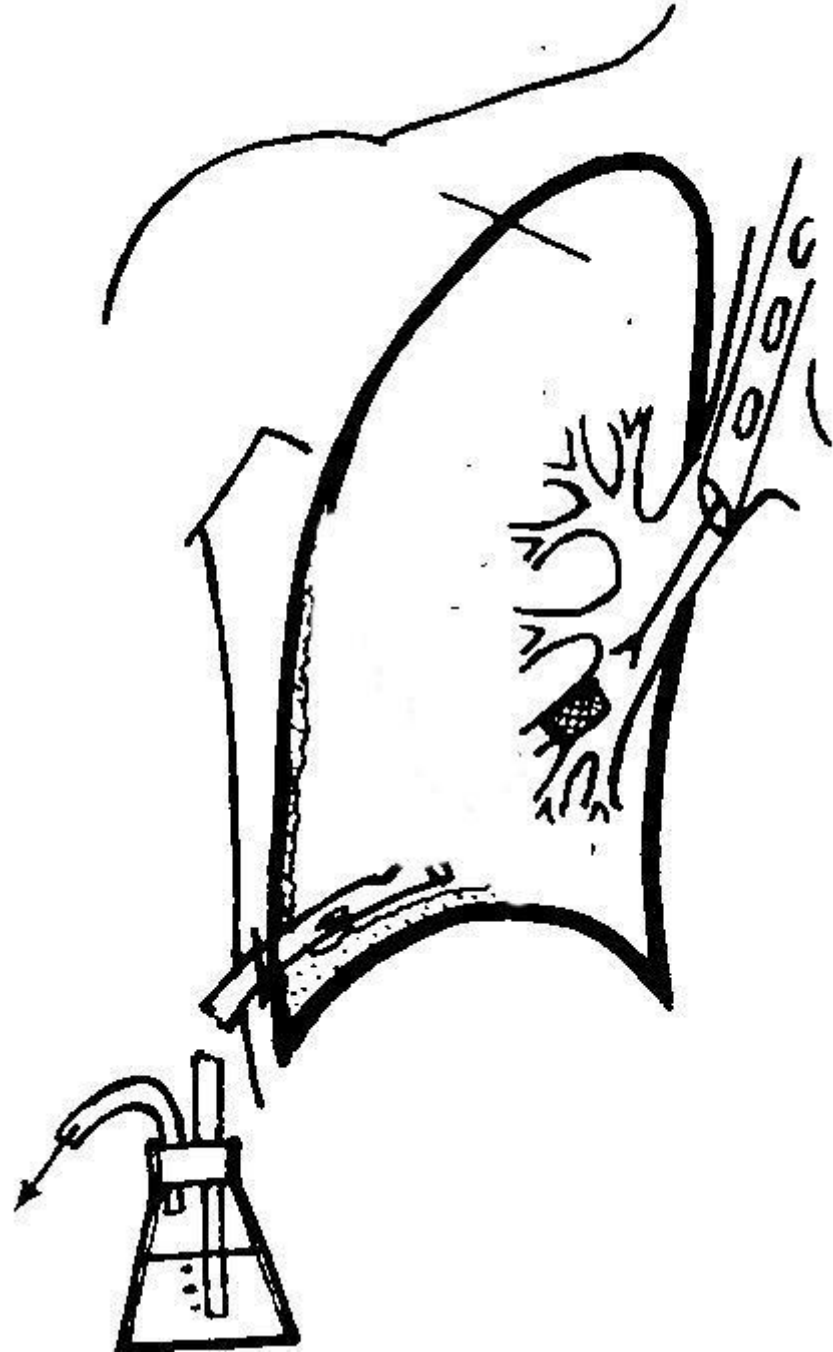
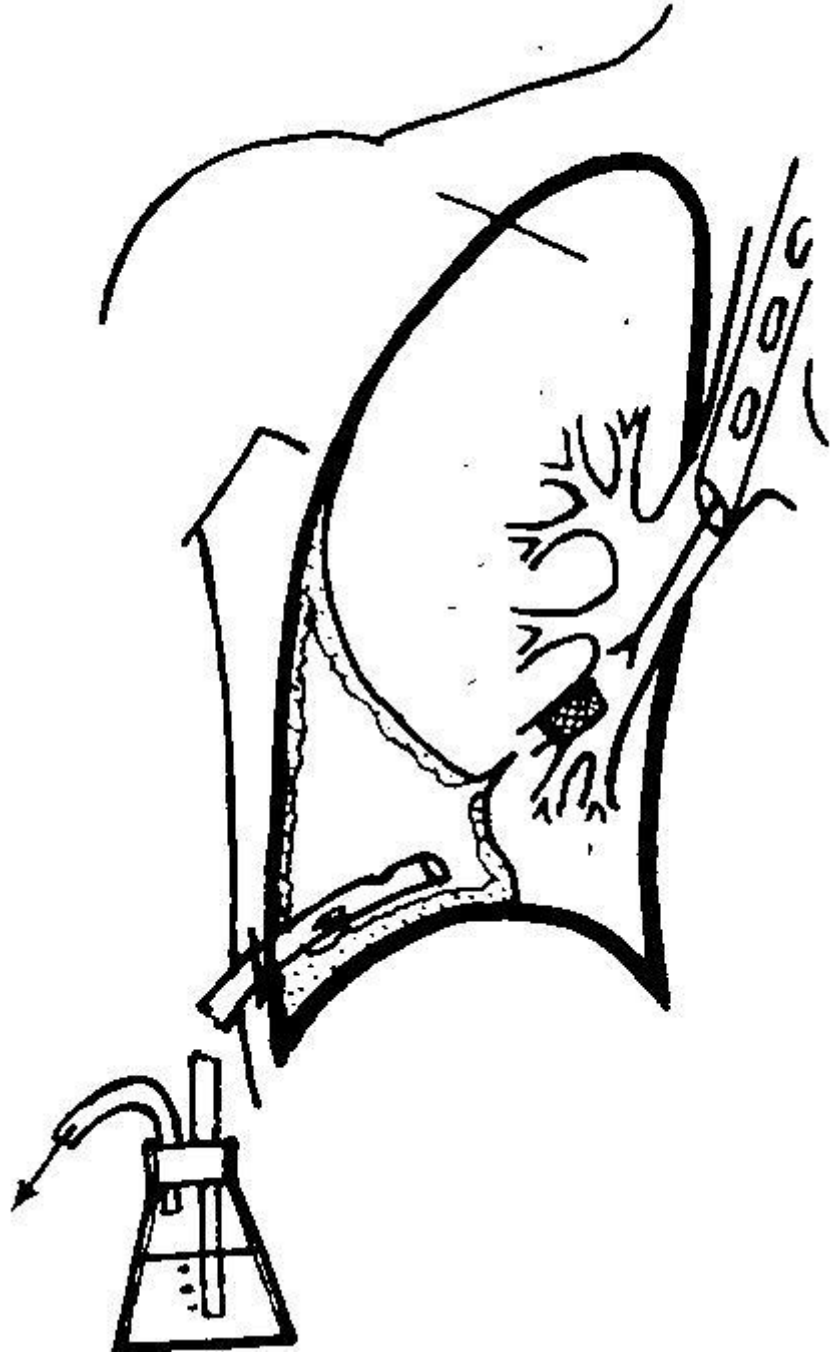
Виды осложнений:

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

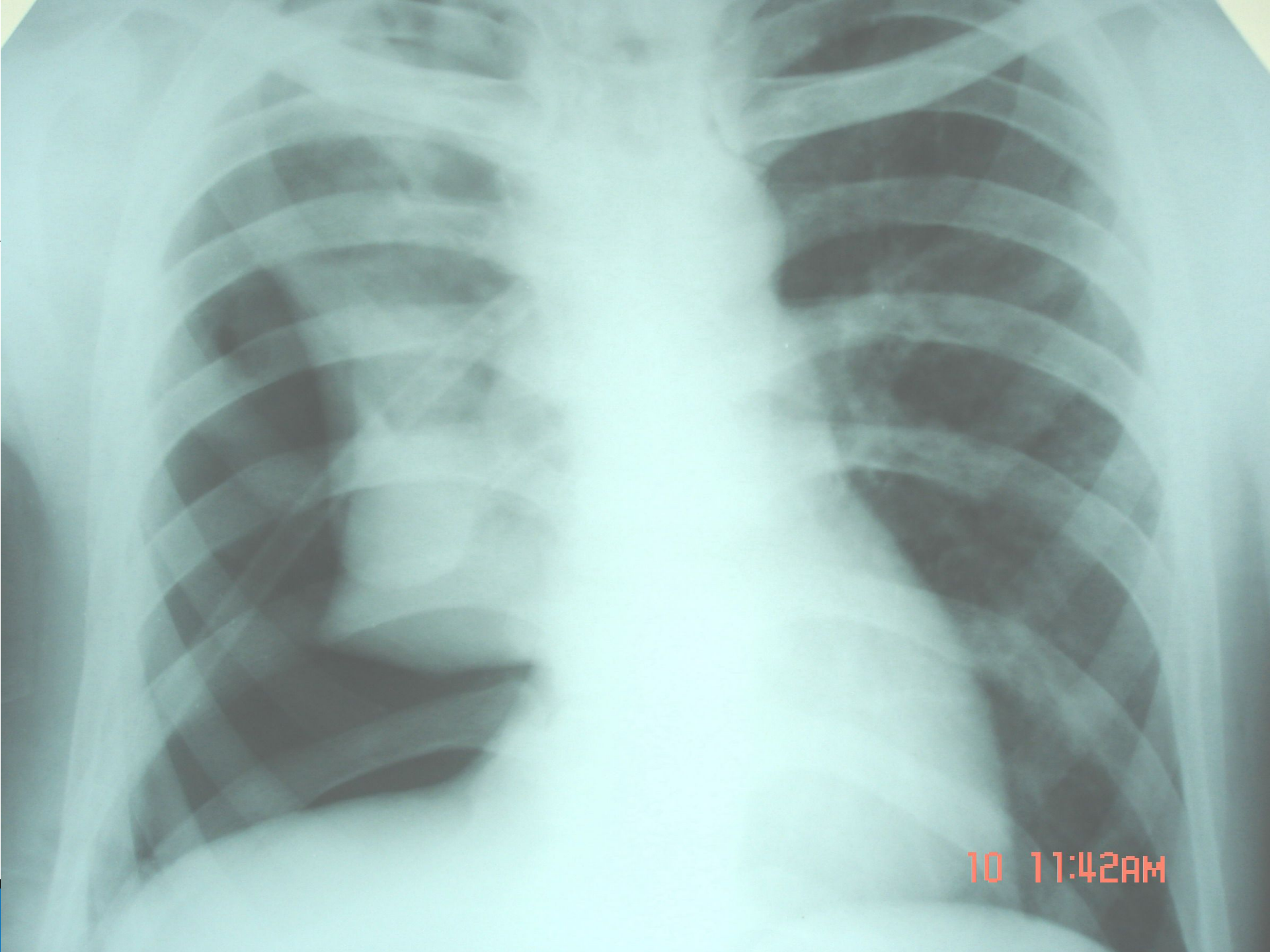
Лаваж

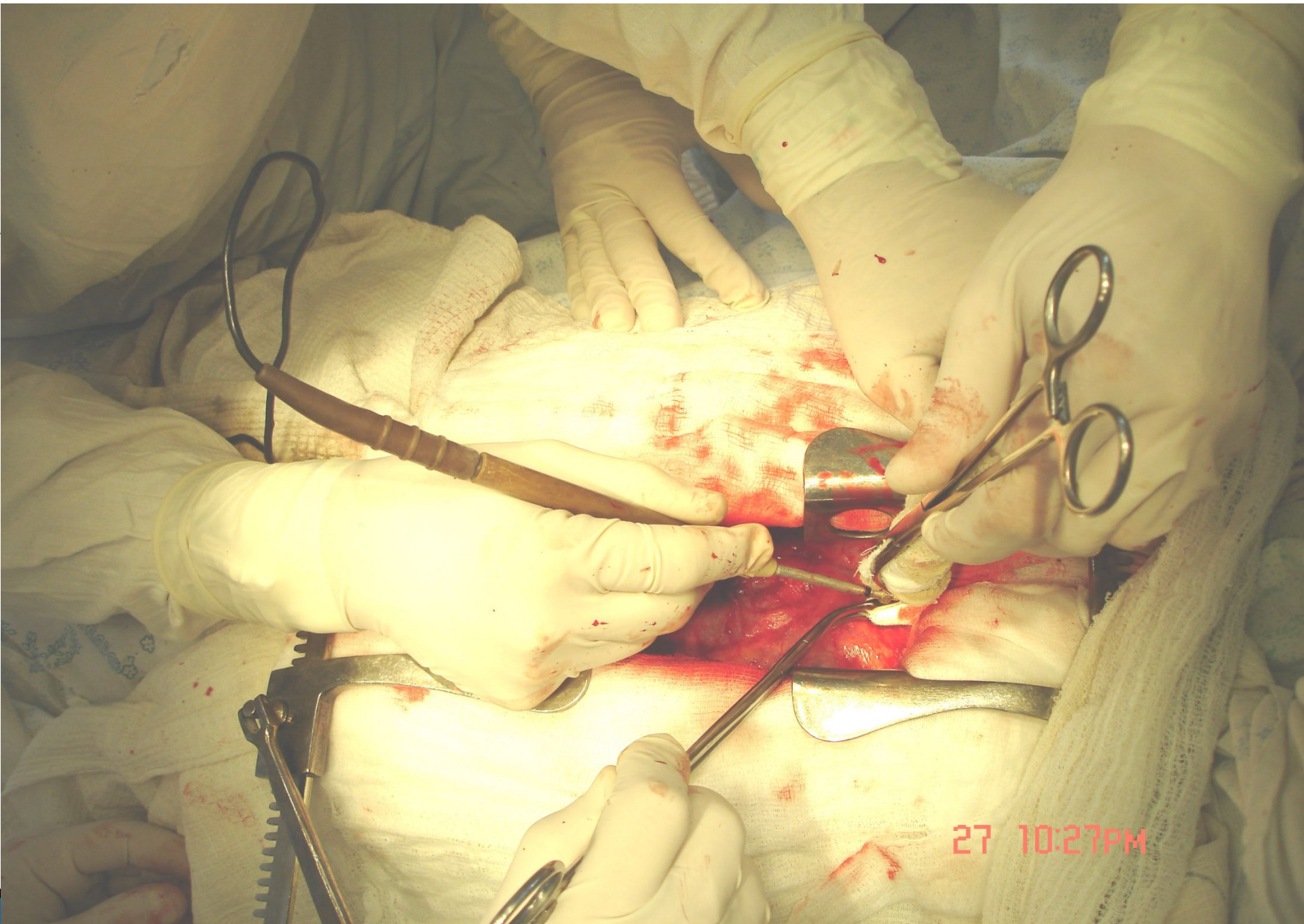
Плевростома

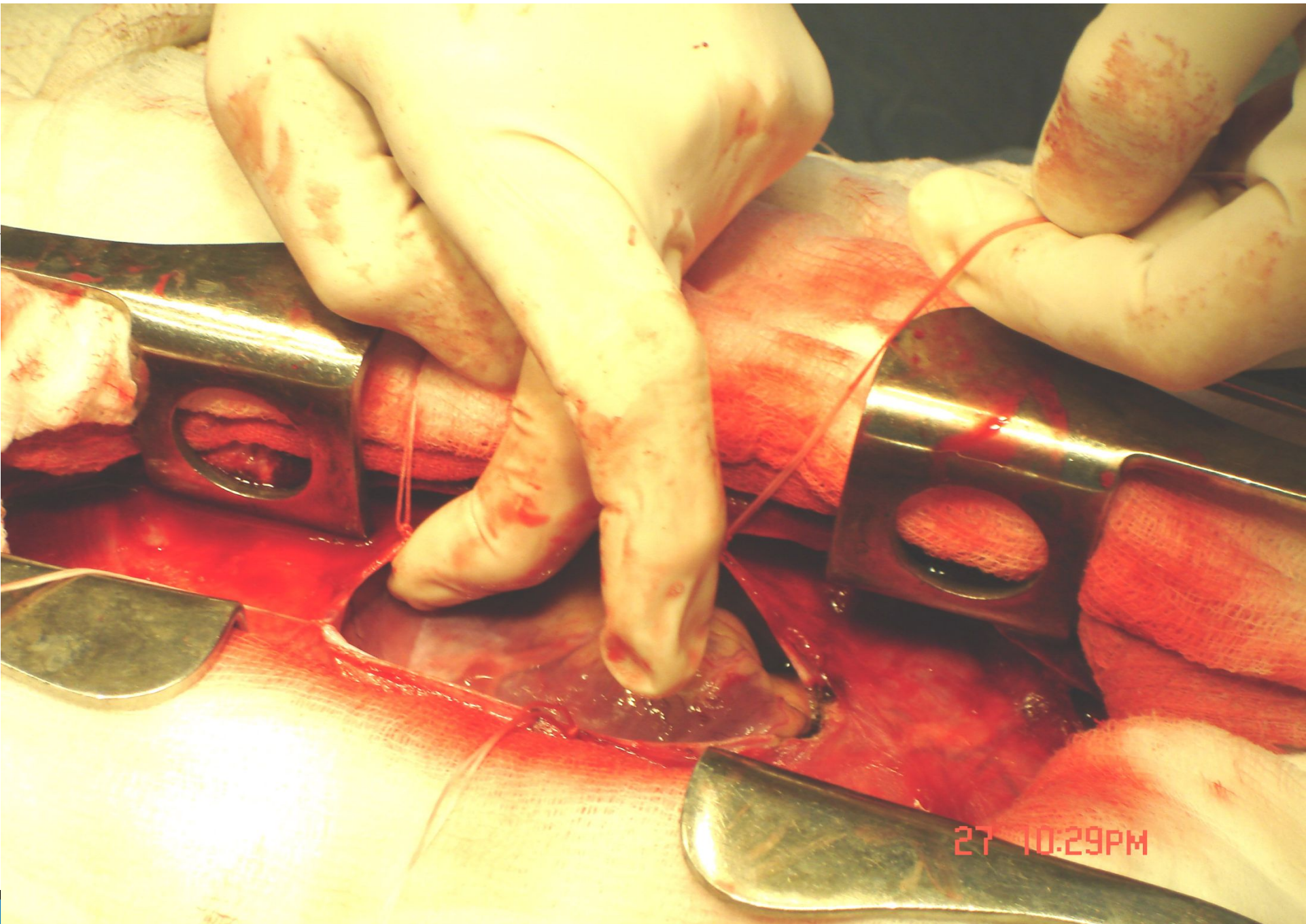
Плеврэктомия

Поисковая окклюзия бронха

Трансстернальная, трансперикардальная окклюзия бронха с последующей плевростомией и пневмонэктомией

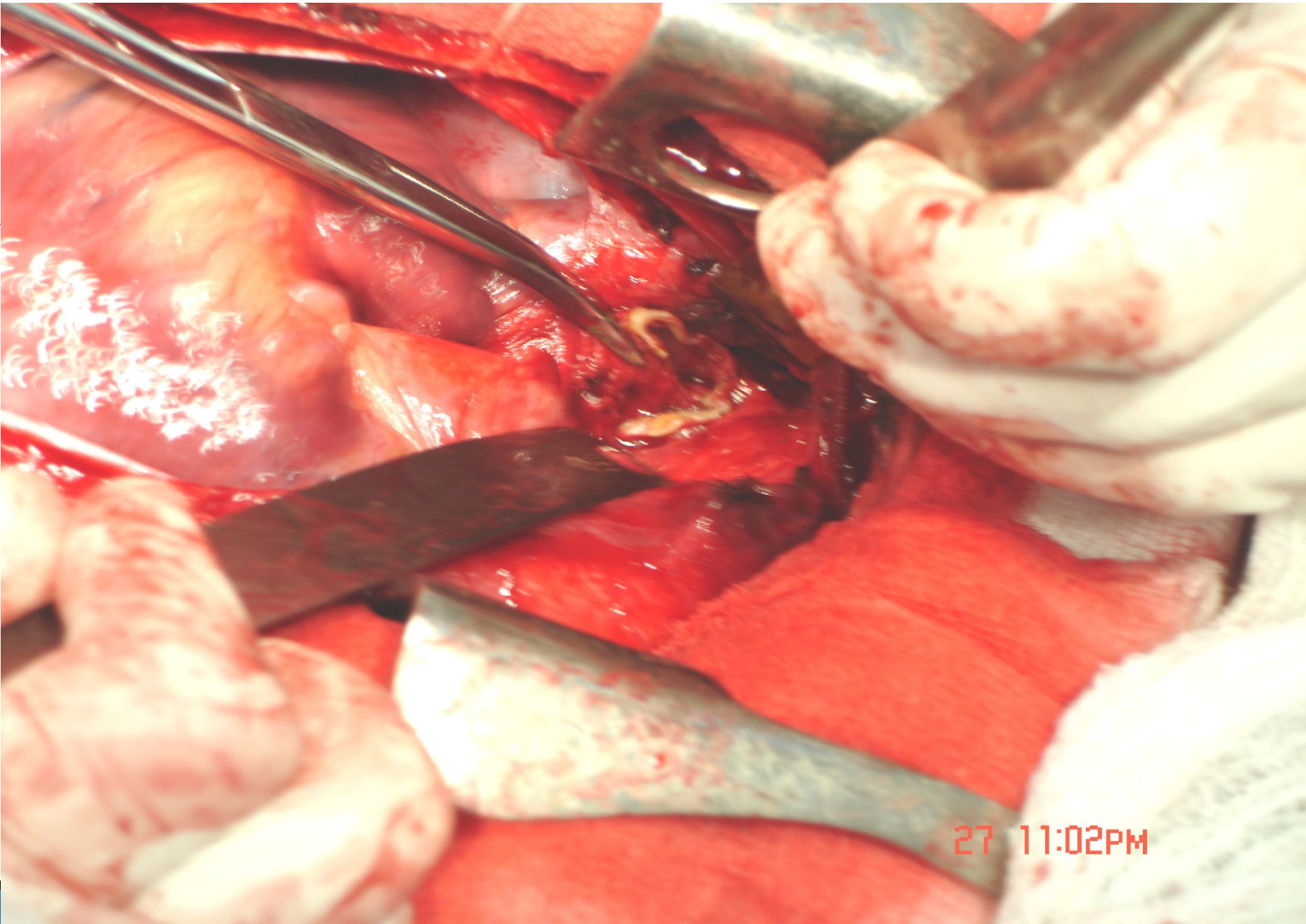
















10 11:4

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!**