

Основные принципы лечения туберкулеза. Перспективы научных исследований во фтизиатрии: от теории к практике

**A.A. Старшинова
д.м.н.**



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Структура лекции



История внедрения различных методов лечения



Эффективность лечения
туберкулезной инфекции сегодня

Этапы внедрения новых
противотуберкулезных препаратов

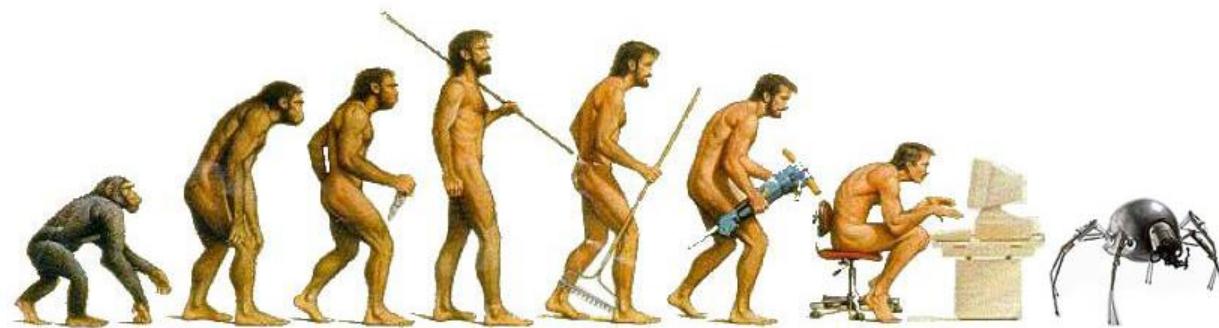


Основные принципы лечения
туберкулеза





**История туберкулеза – история роста
знаний человечества, смелых и
неожиданных открытий, результатов
напряженной многолетней работы,
жестоких разочарований.**



Туберкулез долгое время является спутником человеческой цивилизации....



- У египетских мумии из 2400 г. до н.э. (до Рождества Христова) определены признаки спинного туберкулеза.
- Микобактерии туберкулеза существовали 15000 до 20000 лет назад.
- Они были найдены в реликвиями древнего Египта, Индии и Китая.
- Термин "туберкулез" был введен греками.
- В 460 до н.э. Гиппократ описал туберкулез как наиболее распространенную и почти всегда смертельную болезнь.

Source: Marc A. Ruffer: Studies in the Palaeopathology of Egypt,

ed. by Roy L. Moodie, Chicago, 1921.



Эволюция внедрения методов лечения туберкулеза

Гигиено-диетический
режим

Гален (174 года до н.э.)

Хирургические методы

Карло Форланини искусственный
пневмоторакс (1882)

Санаторное лечение туберкулеза

H. Brehmer
в Европе и США (1886)

Туберкулин Коха как метод лечения

туберкулеза
P.Kox (1890)

Начало эры химиотерапии

Зельман Ваксман, Альберт Шатц
(1943)

Описаны клинические симптомы и даны первые рекомендации по лечению туберкулеза

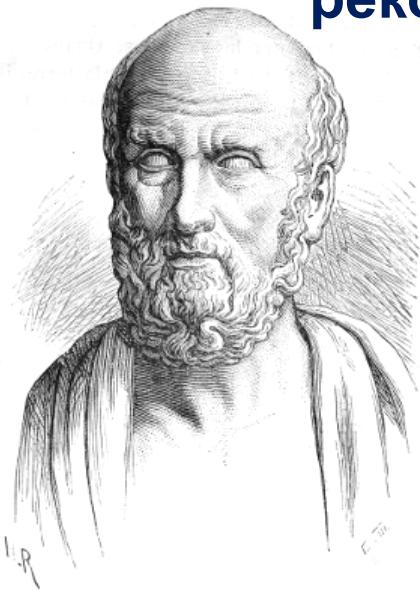


Fig. 54. — Hippocrate.

Гиппократ описал
клинические проявления
туберкулеза
460-470 годы до н.э.



- I книга Корпуса
«Эпидемия»

Клариссимус Гален
описал проявления туберкулеза и
рекомендовал для лечения свежий
воздух, молоко и морские путешествия
Около 174 года до н.э.

Хирургические методы лечения туберкулеза

- Карло Форланини сообщил о своем опыте применения искусственного пневмоторакса при туберкулезе и запатентовал его в 1882 году.
- К тому времени этот метод был использован другими врачами в Европе и Соединенных Штатах: например, Генри Квинке и Ludolf Брауэра в Германии, А. Рубель в России, Джон Мерфи в США

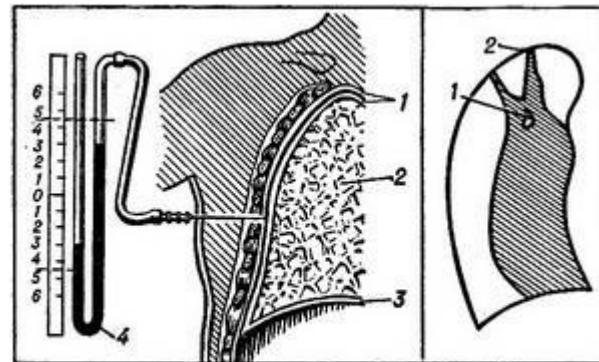
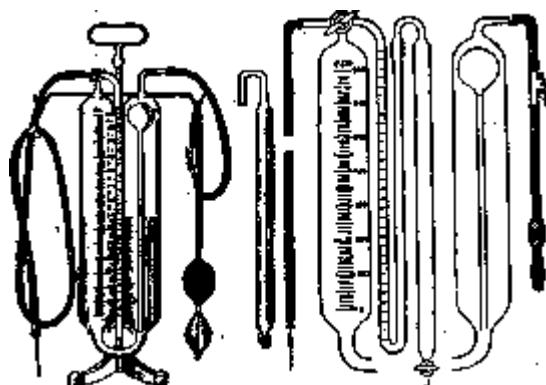
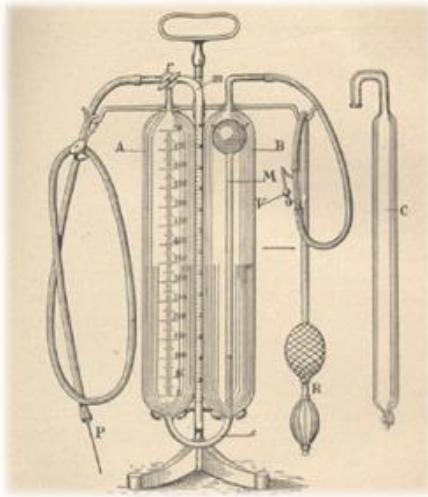


Рис. 1.

Рис. 2.



Первая статья о пневмотораксе



Carlo Forlanini, 1882

"The lung became consumptive more than any other part of the body. The reason for this is simple, it is the unceasing center of expansion and relaxation . . . it is being condemned never to rest. . . . It remains a fact, worthy of our mediation, that a mere mechanical action, entirely void of all influence directly inhibitory to the life of the pathogenic germs of phthisis, is able to assist a process of healing and in some cases accomplish it."

«Изменения, вызванные чахоткой, выражены более в легких, чем в других частях тела.....

Данный простой механизм позволяет механически блокировать дальнейшее развитие возбудителя чахотки и помогает процессу выздоровления, а иногда приводит к нему»

Санатории - свежий воздух, хорошее питание



На протяжении многих лет санатории являются основным методом лечения.

В 1886 N. Brehmer в своих трудах "Терапия хронических заболеваний легких", представил опыт лечения туберкулеза в Германии. Описан гигиено-диетический режим в лечении туберкулёза.



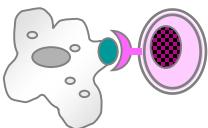
24 марта 1882 открыт возбудитель туберкулеза



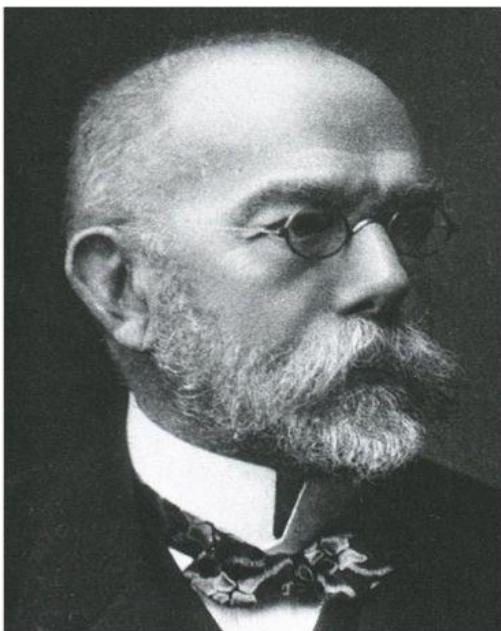
- Герман Генрих Роберт Кох на Берлинском физиологическом обществе **24 марта 1882** в Берлинском университете имени Гумбольдта на факультете медицинских и естественных наук выступил с докладом **«Этиология туберкулеза»** и продемонстрировал туберкулезные бациллы, которые до сих пор под названием бациллы Коха.



- В 1866 году Роберт Кох получает степень доктора медицины и в течение полугода работает в знаменитой берлинской [клинике Шарите](#) — под руководством великого [Рудольфа Вирхова](#).
-
- Р. Вирхов будет регулярно подвергать критике микробную теорию Коха, противиться распространению его открытий и даже мешать карьере. Поначалу Вирхов вообще прямо говорил ученику, чтобы тот не тратил попусту времени на ерунду и занимался лечением людей.

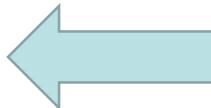


Культуральный фильтрат 1890г. - «Старый Туберкулин Р. Коха» – 120 лет назад



Файл:RobertKoch cropped.jpg

После начала применения туберкулина на морских свинках, а затем на пациентах была получена активация туберкулеза и смертельные исходы от заболевания!



На десятом Международном медицинском конгрессе (1890г) в Берлине Р. Кох представил новое лекарство от туберкулеза, который он назвал **туберкулин**.



Водно-глицериновая вытяжка туберкулезных культур

Р. Кох был награжден Большим крестом ордена Красного Орла.



Начало эры химиотерапии спустя 50 лет



Открытие стрептомицина (1943) -
Зельман Ваксман, Альберт Шатц, Бьюжи

В терапии туберкулеза применяют:
стрептомицин

монотерапия

С 1950 по 1969 гг. по официальным оценкам смертность от туберкулеза в СССР снизилась в 6,5 раз, а в отдельных районах — в 10 раз.

1943 - стрептомицин

1948- ПАСК

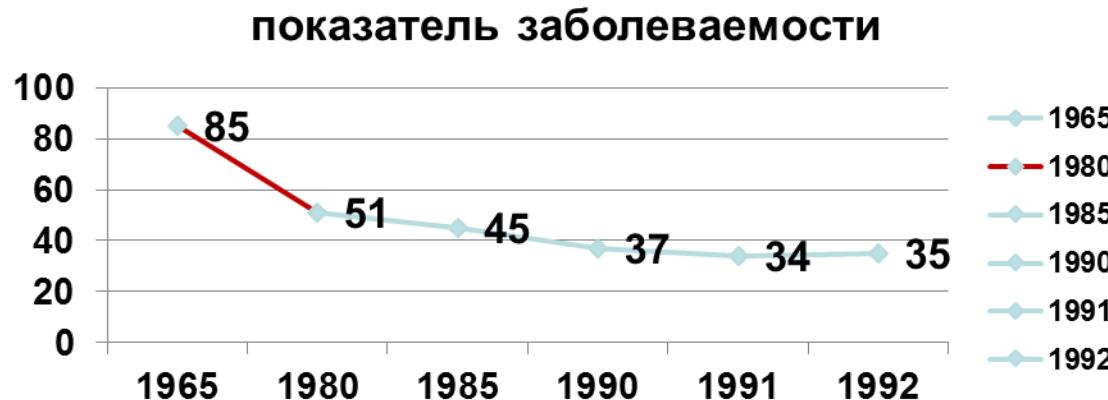
1952 – изониазид – соединение
синтезировано 40 лет назад

2 препарата (S/PAS|H)
курс лечения –
от 12 до 24 месяцев

институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

исследовательский

1965- 1992гг. отмечалось стойкое снижение показателей заболеваемости



В 1960 г. разрабатывают режимы химиотерапии

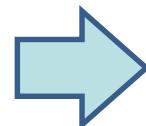
1960- этионамид

1961- этамбутол

1962- гатифлоксацин

1963 – рифампицин

1963- капреомицин



переход к более коротким курсам (менее 18 мес.)
(PAS+E), S/H/E



40 лет нет новых препаратов, но ведутся исследования

Проблема лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам - это следствие самой химиотерапии...

Вырастили сами!



В чем причина низкой эффективности терапии?

- Нет резерва противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ;
- Прерывание курса терапии из-за длительного срока лечения (18-24 месяца);
- Отсутствие контроля за проведением терапии.



**Необходимо
решение проблемы**

**Осознание проблемы –
это 50% успеха в ее решении**

История повторяется на новом витке...



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





Эффективность лечения туберкулезной инфекции сегодня



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



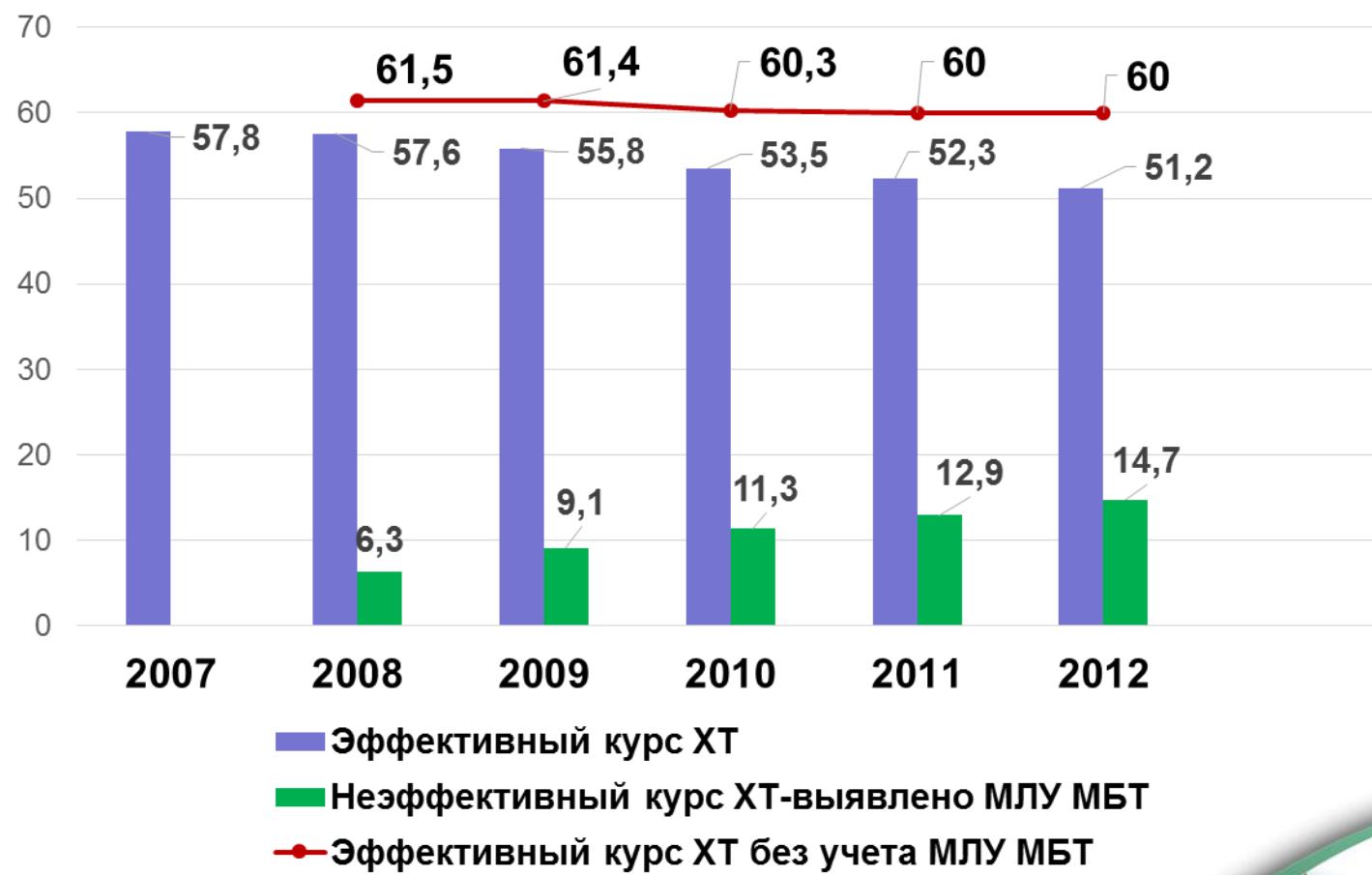


Типы исследований и принципы их проведения

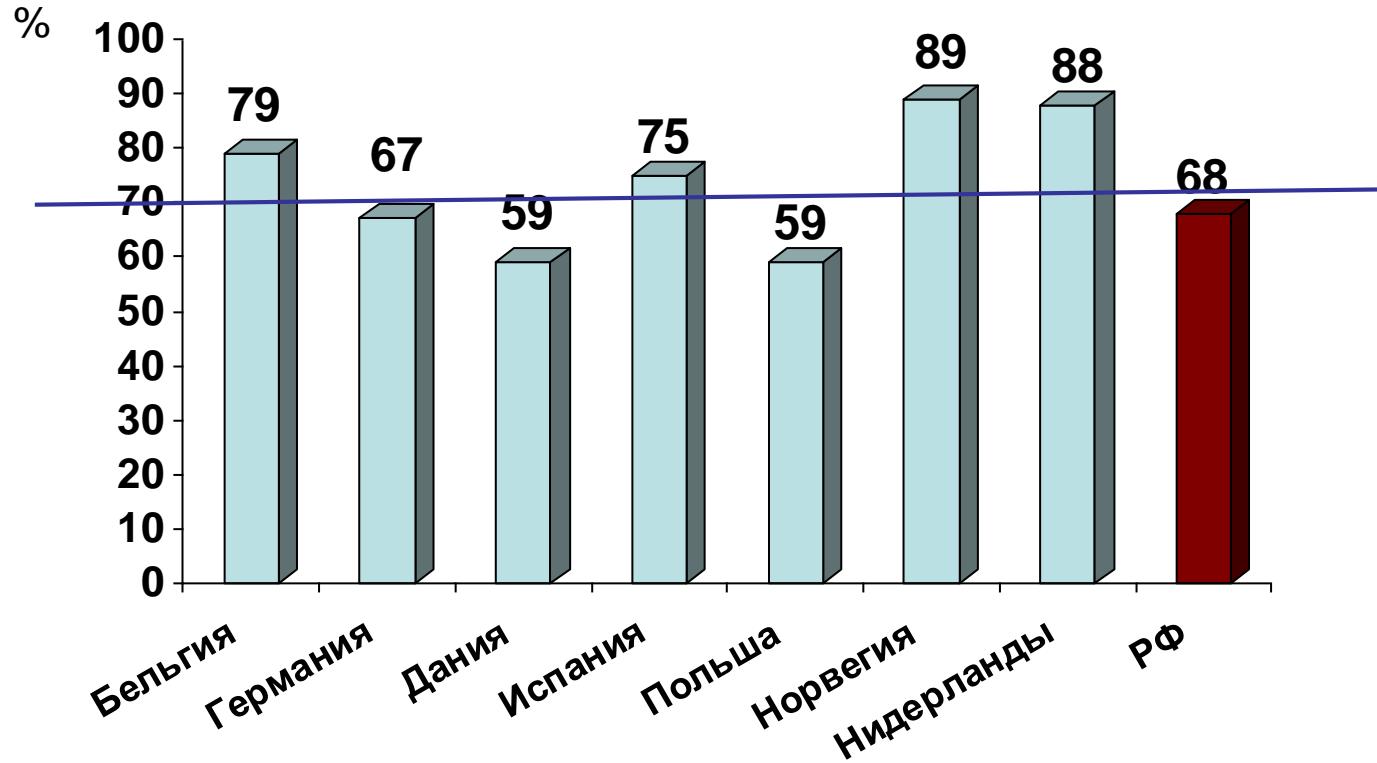


Эффективность лечения туберкулеза в РФ (%)

Эффективность химиотерапии

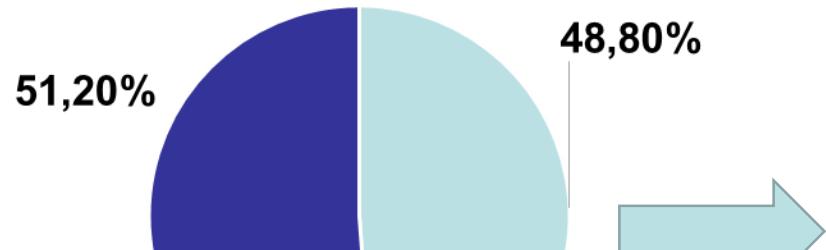


Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ (ВОЗ, 2015)

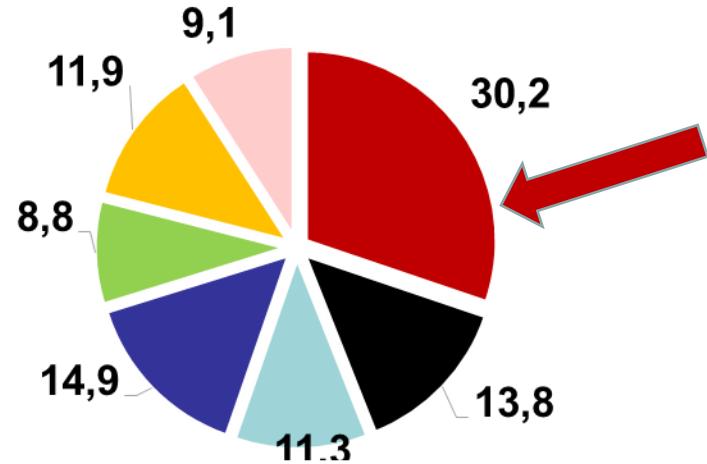


Распределение неблагоприятных исходов курсов ХТ (2012 г.) (данные отчетов МЗ РФ)

эффективность курсов ХТ (%)



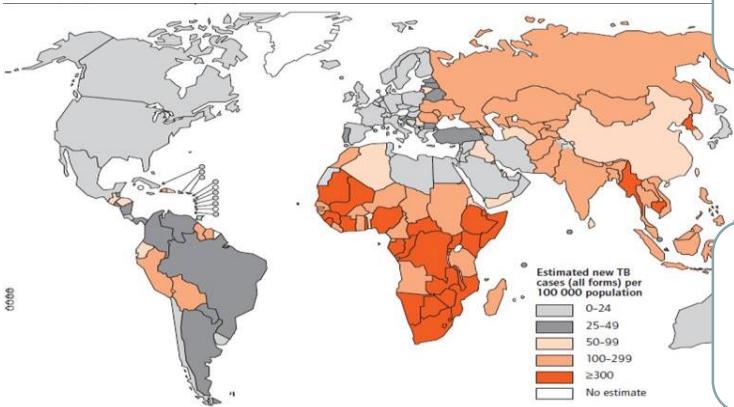
распределение неблагоприятных исходов (%)



- неэффективный курс ХТ
- эффективный курс ХТ

- неэффективный курс ХТ в связи с выявлением МЛУ
- умершие от ТБ
- умершие не от ТБ
- прервавшие лечение
- выбывшие
- неэффективный курс (подтв. бактериоск.)
- неэффективный курс (подтвержд. клин. и рентг.)

Лечение туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ – общемировая проблема (ВОЗ, 2014)



Согласно ВОЗ в 2013г. зарегистрировано 480 000 новых случаев туберкулеза с МЛУ МБТ и 210000 – умерло.

Туберкулез с ШЛУ МБТ зарегистрирован в 92 странах мира

Эффективность терапии при ТБ МЛУ МБТ- 48%.
ТБ ШЛУМБТ-22%

В 34 из 107 стран был достигнут показатель 75% более успешного лечения МЛУ –ТБ.



Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Эффективность лечения туберкулеза с МЛУ МБТ

– 36,9%;

Эффективность лечения впервые выявленного ТБ с МЛУ – 53,8%.
(РФ, 2015 г.)

Неэффективный курс – 18,3%;

Умерло от туберкулеза – 12,2%;

Прекратили лечение досрочно – 14,6%.

(РФ, 2015 г.)

Рекомендации ВОЗ по эффективности лечения

- Эффективность лечения больных туберкулезом – не менее 85%*
 - Эффективность лечения больных МЛУ ТБ – 75%***

Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013г.г. // Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. - Москва, 2015. - с. 210.

Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом,
Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011**

Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015, WHO, 2013***

Приоритетные направления в лечении туберкулеза



Основные причины низкой эффективности терапии туберкулеза





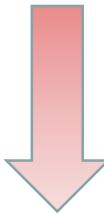
Этапы внедрения новых противотуберкулезных препаратов



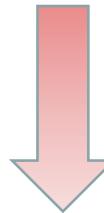
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



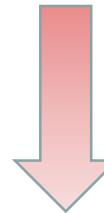
Этапы создания нового противотуберкулезного препарата



Необходимо
найти способ



Доказать его
жизнеспособность

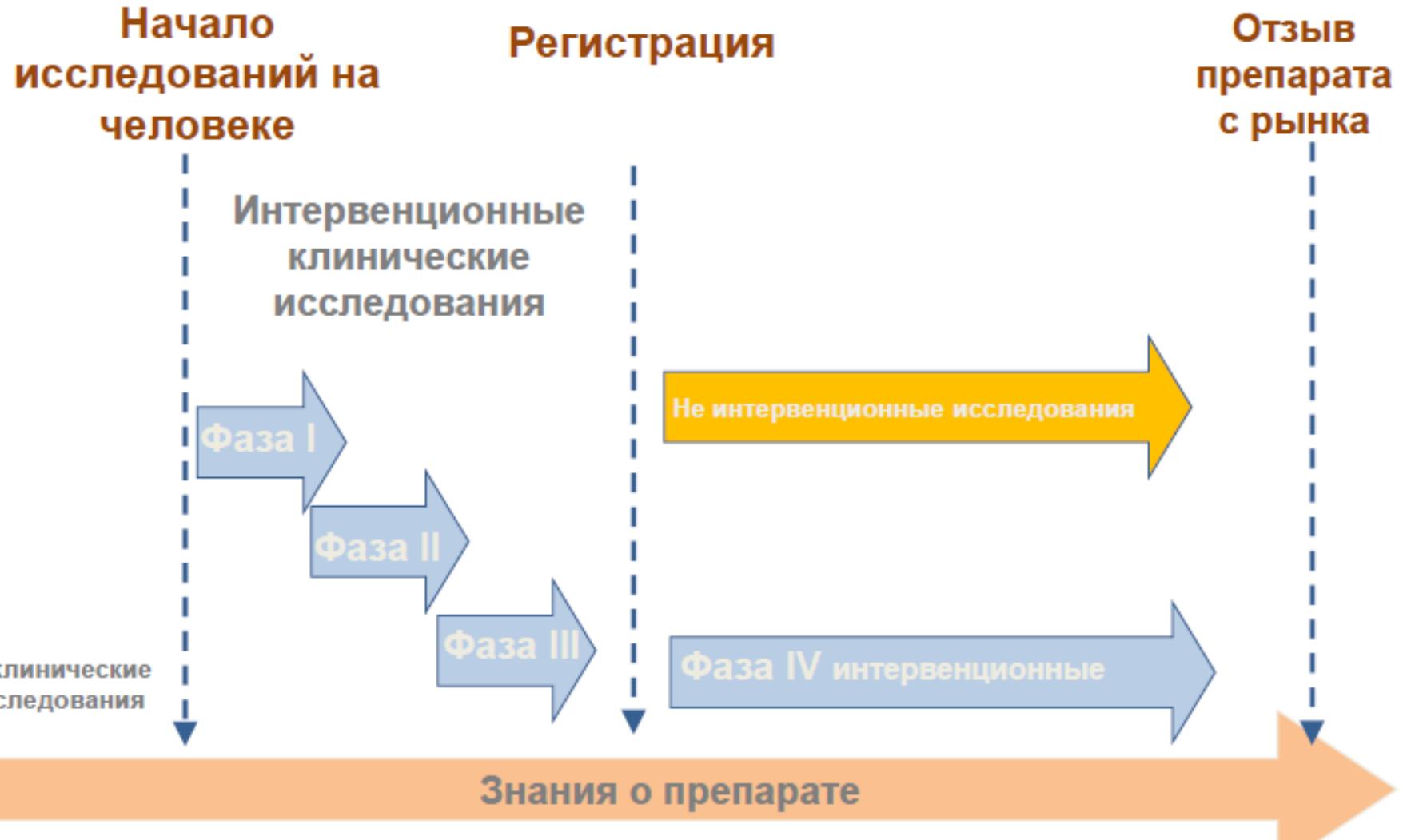


Представить
сообществу для
возможности
применения



Разработка препарата

Пострегистрационные исследования

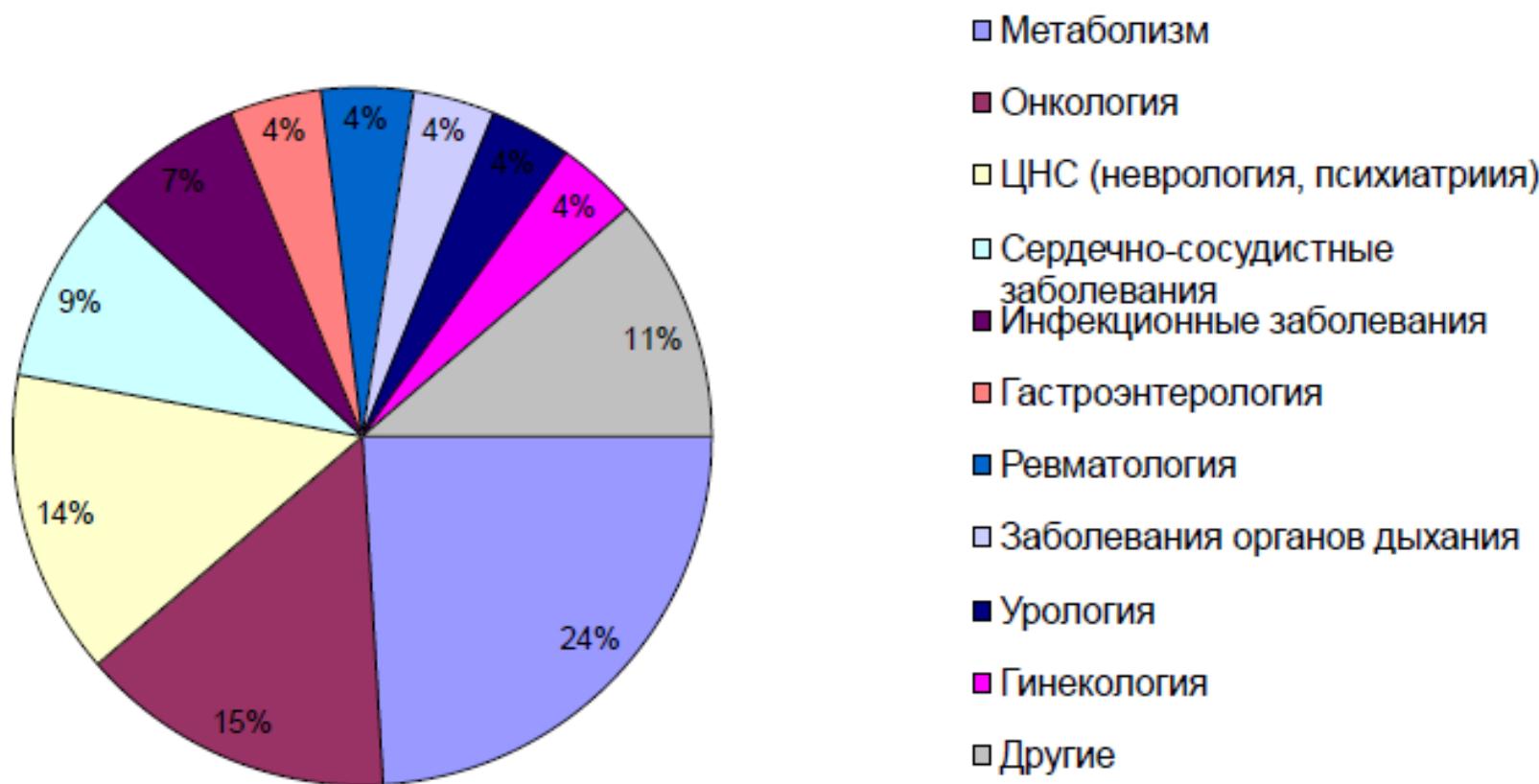


Типы исследований



Международные неинтенционные исследования в России в 2011-2014 гг.

(по данным Независимого междисциплинарного комитета по этической
экспертизе клинических исследований)





РАЗРАБОТКА И ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО-АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ

(от 2 до 20 лет исследований, оценка возможной терапевтической ценности и потенциального коммерческого значения)

Поиск активной субстанции

- Литературный поиск
- Планирование исследования
- Выделение/синтез активной субстанции в лаборатории
- Фармакологическая модель и модель на животных
- Оценка и отбор потенциально активных субстанций

Global TB Drug Discovery Pipeline¹

Hit-to-Lead

Actinomycete Metabolites (U ILL Chicago, Myongii U)
ATP Synthesis Inhibitors (GATB, Calibr)
Fungal Metabolites (Mycosynthetix, U ILL Chicago)
Indigoids (U ILL Chicago)
Isoprenoid Biosynthesis Inhibitors (Lilly Ddi)
M. tb Energy Metabolism Inhibitors (UPenn, GATB)
M. tb Protein Kinase Inhibitors (Vertex Pharmaceuticals)
Malate Synthase Inhibitors (GSK, TAMU, GATB)
Menaquinone Synthase Inhibitors (CSU)
Novel Hit-to-Lead Programs (Lilly DDi) GATB
Phenotype Hit-to-Lead (Lilly DDi)
RNA Polymerase Inhibitors (GATB, Rutgers U)
Whole-Cell Hit-to-Lead (AZ, GSK, GATB, Sanofi)

Lead Optimization

Cyclopeptides (GATB, Sanofi)
Diarylquinolines (GATB, U Auckland, Janssen)
DprE Inhibitors (GATB, Calibr)
InhA Inhibitors (GSK, GATB)
LeuRS Inhibitors (Anacor Pharmaceuticals)
Macrolides (GATB, Sanofi)
Mycobacterial Gyrase Inhibitors (GATB, GSK)
Pyrazinamide Analogs (GATB, Yonsei U)
Ruthenium(II)phosphine/picolinate Complexes (FAPESP/Brazil)
Spectinamides (St. Jude, U Tenn, CSU, UZ, Microbiotix)
Translocase-1 Inhibitors (Sequella)
Azaindoles (GATB)
Ureas (Sanofi, CRO-Wuxi)
Indazoles (GATB, GSK)
SPR-10199 (Gates Foundation)

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php> and clinical development projects can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>.

Abbreviations of Developers: AZ-AstraZeneca; BRI-Beijing Tuberculosis and ThoracicTumor Research Institute; CSU-Colorado State University; FAPESP-São Paulo Research Foundation; GATB-Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance); GSK-GlaxoSmithKline; IMM-Institute of Materia Medica; Lilly DDI-Lilly TB Drug Discovery Initiative; RI-Research Institute; St. Jude-St. Jude Children's Research Hospital; TAMU-Texas A&M University; U-University; U ILL-University of Illinois; UPenn-University of Pennsylvania; UTenn-University of Tennessee; UZ-University of Zurich



www.newtbdrugs.org

Updated: August 2014

Этап I – найти способ!



с 1978 – 1988 в СПб НИИФ

в лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий Санкт-Петербургского Института Фтизиопульмонологии был проведен скрининг более 1000 новых соединений из различных химических классов по изучению их активности в отношении *M. tuberculosis*.

Наиболее перспективным оказалось вещество тиоуреидоiminометилпиридиния перхлорат.



ПЕРХЛОЗОН

С 1978 по 1988 год в Санкт-Петербургском Научно – исследовательском институте фтизиопульмонологии проведен анализ более 1000 соединений, которые обладают противотуберулезной активностью

«Перхлозон» - новое соединение, обладающее выраженной противотуберкулезной активностью/Виноградова Т.И., и соавт./// Химия лекарственных веществ. – СПб., 1994. – С.94-95..)



В 1993 году

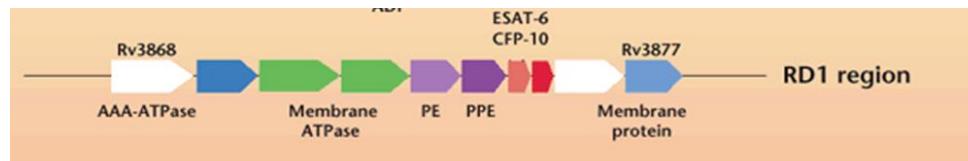
В Иркутском институте химии синтезирован
Перхлозон ®



Новый химический класс противотуберкулезных препаратов

Поиск новых противотуберкулезных препаратов в мире

- Ведётся поиск препаратов с направленным действием на основе данных о геноме микобактерии



- Благодаря проведённому фенотипическому скринингу были получены такие препараты как **диарихинолины** (бедаквиллин), **бензотиазины** (**BTZ-043** и **PBTZ-169**) и **имидаzapиридинамид** (**Q-203**)



Zumla A.I., e.a. Lancet Infect Dis. 2014;14:327-40
<http://www.newtbdrugs.org>

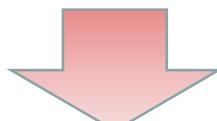


ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

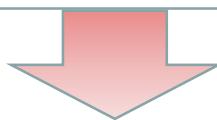
- Отбор перспективных субстанций, их аналитическое изучение, биохимический и фармакологический скрининг
- Фармакодинамика и фармакокинетика у животных (по меньшей мере – у двух видов): детальные фармакологические исследования (основное действие, нежелательные действия, длительность действия), фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение)
- Оценка безопасности: острая, подострая, хроническая токсичность, воздействие на репродуктивную систему (фертильность, тератогенность, пери- и постнатальная токсичность), мутагенность, канцерогенность, воздействие на иммунную систему, кожно-аллергическое действие)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Этап II – доказать жизнеспособность технологии!



Проведение доклинических
исследований



1990 – 2006
СПб НИИФ

- определение МИК для ЛЧ и МЛУ МБТ
- определение МИК для Грам+/-
- активность на моделях экспериментального ТБ
 - острая и хроническая токсичность
 - мутагенность и канцерогенность
 - эмбриотоксичность, тератогенность
- разработка режимов применения (оптимальные сочетания)



Результаты доклинических исследований Трр (GLP)



**Препарат с низкой токсичностью
(в 2,4 раза менее токсичен, чем изониазид и 1,9 раза,
чем стрептомицин)**

**Не влияет на репродуктивную функцию или потомство
имеет незначительный эмбриотоксичный эффект**

**не имеет иммунотоксичного,
канцерогенного и мутагенного эффекта**

**Не влияет негативно на иммунитет,
потенцирует активность фагоцитов**

Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Васильева С.Н., Малыгина Е.И. Оценка эффективности режимов химиотерапии лекарственно устойчивого экспериментального туберкулеза // Психофармакол., биол., наркол. – 2007. – Т.7, спец. выпуск (ч.1). – С.168.

Доклинические исследования

- ТВI-166 (класс риминофеназинов) – аналог клофазимина
- CPZEN-45 (*caprazamycin*) – нуклеозидный антибиотик
- SQ641 (*capuramycin*) – нуклеозидный антибиотик ✓
- Spectinamide 1599 – полусинтетический аналог стрептомицина
- SEQ-9 (*sequanamycin*) – макролид
- PBTZ 169 – бензотиазинон
- ТВК-613 – фторхинолон
- VXc-486 – аминобензимидазол
- Ecumicin – макроциклический тридекапептид, метаболит актиномицетов (отобран из 65000 экстрактов культур 7000 актиномицетов)
- ...



Препараты в стадии доклинических исследований

- **TBA-354 – нитроимиазол 2-го поколения**, схожая с деламанидом активность *in vitro*. Преимущество перед 1-м поколением – лучшая биодоступность в моделях на животных
- **Q203 – производное имидазопиридинов**, новый класс препаратов, блокирует комплекс дыхательных цитохромов bc1. Активен в отношении МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis*. В моделях на мышах показано 100-1000-кратное снижение КОЕ и препятствование формированию гранулёмы.
- **BTZ-043 и PBTZ-169 имеют новый механизм действия** – ингибирование фермента DprE1 (декапринилфосфорил-β-D-рибозо-2'эпимераза), что нарушает синтез клеточной стенки и приводит к лизису бактерии. Оба препарата демонстрируют 100-1000-кратное снижение КОЕ в модели хронического заболевания на мышах; *in vitro* проявляют синергизм с бедаквилином. Более активны в отношении делящихся бактерий.

Zumla A.I., e.a. Lancet Infect Dis. 2014;14: 327-40





КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ: I ФАЗА

- Первые исследования у человека, обычно у здоровых добровольцев, с целью оценки безопасности и переносимости
- Фармакокинетика у человека (всасывание, распределение, метаболизм, выведение)
- Фармакодинамика (связь доза/эффект, длительность эффекта, наименьшая эффективная доза)





КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ: II ФАЗА

- Первые контролируемые исследования у небольшого количества пациентов
- Главная цель: установить, что препарат обладает терапевтическим эффектом, определить эффективную дозу, подобрать кратность приема, приобретение клинического опыта работы с препаратом (до начала «слепых» исследований)
- Безопасность и переносимость



Global TB Drug Pipeline ¹

Discovery

Preclinical Development

Clinical Development

Lead Optimization

Early Stage Development

GLP Tox.

Phase I

Phase II

Phase III

Cyclopeptides

CPZEN-45

Diarylquinolines

BTZ043

PBTZ169

AZD5847

Delamanid
(OPC-67683)

DprE Inhibitors

DC-159a

InhA Inhibitor, Indazoles

SQ609

TBA-354

Bedaquiline
(TMC-207) for DS-TB

Gatifloxacin

LeuRS Inhibitors, Ureas

SQ641

Q203

Linezolid

Moxifloxacin

Macrolides, Azaindoles

TBI-166

Novel Regimens²

Rifapentine for LBTI

Mycobacterial Gyrase
Inhibitors

PA-824

Rifapentine for DS-TB

Bedaquiline

Pyrazinamide Analogs

Q203

SQ-109

(TMC-207) for MDR-TB

Ruthenium(II)

Sutezolid

(PNU-100480)

Complexes

Spectinamides SPR-

10199

Translocase-1 Inhibitors

Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>

² Combination regimens: NC-001 -(J-M-Pa-Z), phase 2a, [NCT01215851](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01215851); NC-002-(M-Pa-Z), phase 2b, [NCT01498419](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498419); NC-003-(C-J-Pa-Z), phase 2a, [NCT01691534](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691534); PanACEA-MAMS-TB-01-(H-R-Z-E-Q-M), phase 2b, [NCT01785186](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785186)

*Projects that have been completed



www.newtbdrugs.org

Updated: August 2014

Новые препараты с антимикобактериальным действием, проходящие I-II фазы КИ

- ТВА-354 (нитроимидазол нового поколения)
- Q203 (имидазолипиридин)
- SQ109 (этилендиамин – аналог этамбутола)
- Sutezolid (PNU-100480 – оксазолидинон)
- AZD5847 (оксазолидинон)
- ...



Препараты в стадии II фазы клинических исследований

- **Нитроимидазолы: РА-824 и ТВА-354.** Получены путём усовершенствования (усиление активности в отношении *M. tuberculosis*) известного ранее класса препаратов.
- **Q203 (имидазолипиридин), SQ109 (этилендиамин, аналог этамбутола)**
- **Оксазалициноны: AZD-5847 (посизолид), сутезолид (PNU-100480), линезолид.** Первые два препарата являются аналогами линезолида с более высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* и с улучшенным профилем безопасности.
- **Карбапенемы: фаропенем, пероральный препарат.** Лучшая в классе биодоступность при приеме внутрь. Короткий период полувыведения диктует необходимость частого приёма, что является основной проблемой (низкая комплаентность).

Zumla A.I., e.a. Lancet Infect Dis. 2014;14: 327-40

Tasneen R et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Oct 20

Тиозонид. Обладает антимикобактериальным эффектом, сравнимым с ингибирующим действием изониазида и рифампицина, ингибировал рост культуры вирулентного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ: III ФАЗА



- Многоцентровые большие исследования у различных популяций и групп больных
 - Доказательство эффективности и безопасности
 - Демонстрация терапевтических преимуществ
 - Фармакоэкономика и качество жизни
 - Выявление взаимодействий с иными препаратами



Новые препараты с антимикобактериальным действием, включая проходящие II-III фазы КИ

- **Бедаквилин (ТМС207, диарилхинолин, Сиртуро®)**
- **Деламанид (ОРС67683, дигидроимидаоксазол, Дельтиба®)**
- **Претоманид (РА-824 – нитроимидаоксазин)**





КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ: IV ФАЗА

- Расширение терапевтического профиля, новые группы пациентов
- Дополнительная информация об эффективности (различные лекарственные формы, дозы, режимы и длительность лечения)
- Лекарственные взаимодействия
- Обнаружение и характеристика ранее неизвестных нежелательных эффектов и факторов риска



Основные новые противотуберкулезные препараты рекомендованные для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий

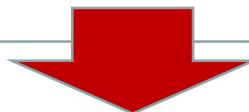
- **Тиоуреидоиминометилпиридиния
перхлората (Трр) (Перхлозон®) (2012 г.)**
- **Бедаквилин (Сиртуро (Sirturo®) (2013г.)**
- **Деламанид (ОРС 67683
дигидроимидазооксазол)(Дельтиба ® (2013 г.)**



Внедрение полученных результатов



Применение современных лекарственных препаратов и методов в исследованиях



Представление и обсуждение результатов исследований на конференциях, конгрессах и съездах отечественных и международных



**Приказ
МЗ РФ**

**Клинические
рекомендации
и пособия**



Международные и отечественные рекомендации по фтизиатрии

ВОЗ

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children
Second edition



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

Interim policy guidance

Companion handbook

to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

THE
END TB
STRATEGY



РОФ



Общероссийская общественная организация
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Издание третье

Москва - 2015

НАФ

Национальные
клинические рекомендации

Фтизиатрия

Под редакцией
П.К. Яблонского

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Приказ №109 от 21.03.2003г. МЗ РФ

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ-МИНЗДРАВА-РФ-ОТ-21.03.2003-№-109-
"О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ"
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ-№-109
21 марта 2003 г.
О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации осложнилась в начале девяностых годов. Численность первые выявленных больных туберкулезом по сравнению с 1990 г. увеличилась к 2003 г. более чем в 2 раза, в 1,5 раза возросла смертность по причине туберкулеза, выросла заболеваемость туберкулезом среди детского населения. Особенно тяжелая ситуация сложилась в пенитенциарных учреждениях.

В структуре клинических форм туберкулеза стало больше пациентов, страдающих распространенными, запущенными и осложненными формами, а также больных, выделяющих лекарственно устойчивые микобактерии туберкулеза; снизилась эффективность лечения больных туберкулезом.

Основные мероприятия по реализации стратегии противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации определены подпрограммой "Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России" федеральной целевой программы "Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 годы)", утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации N-790 от 13 ноября 2001 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2001 г., N-49, ст. 4620).

Наметившаяся в 2001 году стабилизация эпидемических показателей по туберкулезу показывает эффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий и необходимость дальнейшего развития системы оказания противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации.

Во исполнение Федерального закона от 18 июня 2001 г. N-77-ФЗ "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации", (Собрание законодательства Российской Федерации, 2001, N-26, ст. 2581), Постановления Правительства Российской Федерации от 13 ноября 2001 г. N-790 "О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации" и в целях эффективной реализации подпрограммы "Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России" федеральной целевой программы "Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 годы)", а также совершенствования стратегии и тактики организации противотуберкулезных мероприятий

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

1.1. Инструкцию по централизованному контролю за диспансерным наблюдением больных туберкулезом (Приложение N-1).

Приказ №951 от 29.12.2014г. МЗ РФ

по диагностике и лечению больных туберкулезом

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

29 декабря 2014 г.

Москва

Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания

Во исполнение пункта 14 раздела III комплекса мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению на основе государственной → программы → Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 февраля 2013 г. №-267-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, №9, ст.1014)

приказываю:

Утвердить → прилагаемые методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания Разрыв страницы

Министр

Скворцова

В.И. Скворцова





Основные принципы лечения туберкулеза

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Основные задачи лечения больного туберкулезом:

- достижение стойкого прекращения бактериовыделения;
- ликвидация клинических проявлений болезни;
- регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений);
- восстановление трудоспособности и социального статуса.



Критерии выбора схемы химиотерапии



Туберкулез с бактериовыделением

- **Туберкулёт с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий** - отсутствие лекарственной устойчивости микобактерий ко всем противотуберкулёзным препаратам на основании данных бактериологического исследования.
- **Лекарственная устойчивость (ЛУ)** - устойчивость микобактерий туберкулеза к любому (ым) противотуберкулезному (ым) препарату (ам).
- **Монорезистентность (МР)** - устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату.
- **Полирезистентность (ПР)** – устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина.
- **Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя** – сочетание устойчивости к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.
- **Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)** - сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, любому фторхинолону и любому из инъекционных препаратов резервного ряда (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину).
- **Тотальная лекарственная устойчивость (ТЛУ) возбудителя** – устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда.

Пациент представляет собой личность с комплексом проблем:



Комплексное лечение туберкулеза

Полихимиотерапия с подбором препаратов по спектру ЛУ

Хирургические методы лечения (включая коллапсoterапию и бронхоблокацию)

Паллиативная терапия

Патогенетическая терапия

Гигиено-диетический режим

Психотерапевтические методики

Медицинская и социальная реабилитация



Все эти компоненты настоятельно рекомендуется учитывать для формирования индивидуального плана лечения пациента и рассматривать их на заседании врачебной комиссии с участием лечащего врача-фтизиатра, торакального хирурга либо специалиста по внелегочному туберкулезу, при необходимости врачей иных специальностей.

Достаточно ли сил и резервов для решения проблемы сегодня?



**Комплексное лечение
туберкулеза**

**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России**



Основные компоненты комплексного лечения туберкулеза

Полихимио-терапия



Хирургическое лечение



Полихимио- терапия



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Общие положения по химиотерапии

- Химиотерапия — лечение инфекционного, паразитарного или злокачественного заболевания с помощью ядов или токсинов, губительно воздействующих на инфекционный агент — возбудитель заболевания, на паразитов или на клетки злокачественных опухолей при сравнительно меньшем отрицательном воздействии на организм хозяина. Яд или токсин при этом называется химиопрепаратом, или химиотерапевтическим агентом.
- Нормализация жизнедеятельности и улучшение функций пораженных органов и систем при этом достигаются вторично, как следствие уничтожения или ослабления причины, вызвавшей заболевание — инфекции, опухоли или паразитарной инвазии.



Противотуберкулезные препараты

- Лекарственные препараты оказывают на микобактерии туберкулеза бактерицидное/бактериостатическое действие и, имеют в инструкции по применению показание «туберкулез» и включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).
- Среди них выделяют препараты:
 - первого ряда или основные;
 - второго ряда или резервные.

Препараты 3-го ряда, антибактериальные препараты, оказывающие бактерицидное/бактериостатическое действие на МБТ *in vitro*, но не проходившие клинические испытания как противотуберкулезные средства.



Курс химиотерапии

- В курсе химиотерапии при туберкулезе выделяют две фазы: интенсивную и fazу продолжения.
- **Фаза интенсивной (ИФ) терапии** направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, на максимальное воздействие на популяцию микобактерий туберкулеза с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, а также на уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах. Фаза интенсивной терапии может быть этапом подготовки к хирургическому этапу лечения.
- **Фаза продолжения (ФП) лечения** направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента.



Лечение туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий

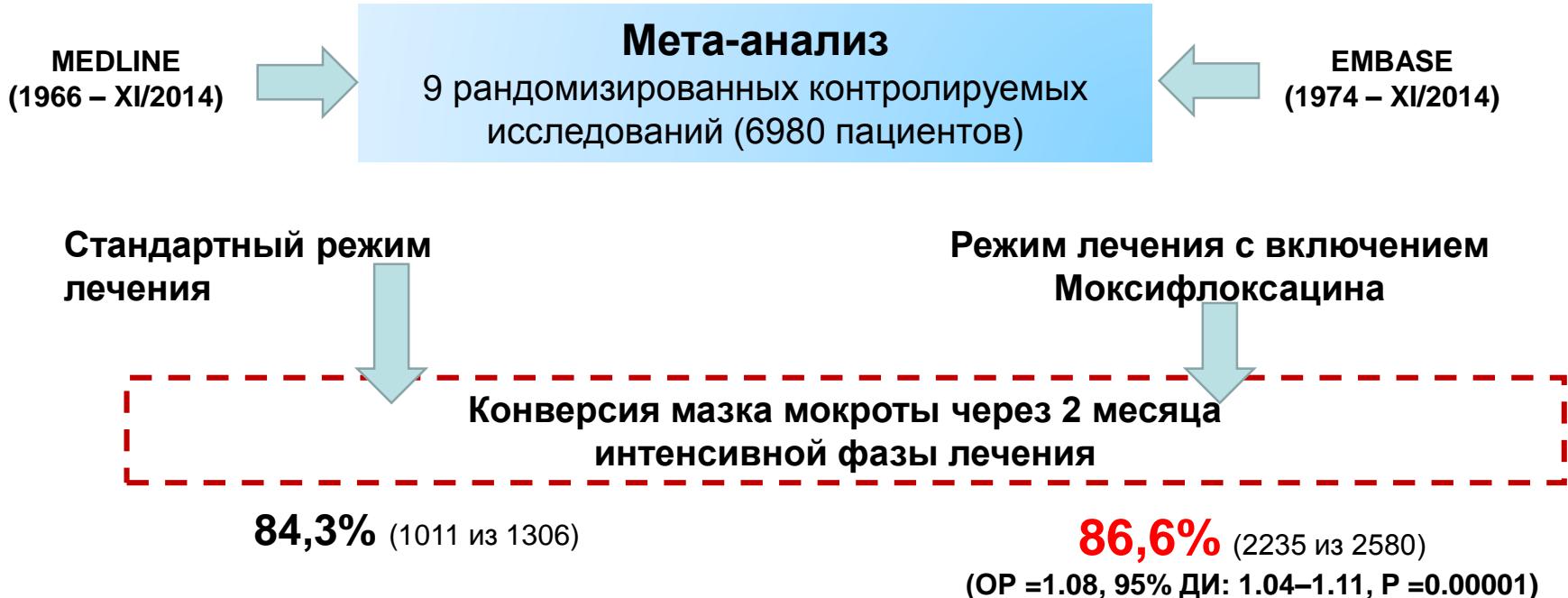
- Препараты 1-го ряда - основные препараты для лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с сохраненной лекарственной чувствительностью к ПТП :
 - изониазид (H),
 - рифампицин (R),
 - рифабутин (Rfb),
 - пиразинамид (Z),
 - этамбутол (E),
 - стрептомицин (S).



**Поиск альтернативных
схем лечения**



Применение препарата Моксифлоксацин для лечения туберкулеза с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам



Moxifloxacin and gatifloxacin for initial therapy of tuberculosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ruan Q, Liu Q, Sun F, Shao L, Jin J, Yu S, Ai J, Zhang B, Zhang W - *Emerg Microbes Infect* - January 1, 2016; 5 (1); e12

Комбинированные противотуберкулезные препараты

Рекомендованы ВОЗ

Рекомендованы в РФ
(пр. №951 МЗ РФ)

В лечении туберкулеза с сохраненной ЛЧ

протубвита (H+Z+R) и B6)

протуб-2 (H+R) и B6)

протуб-3 (H+R+Z)

протуб-4 (H+Z+R+E)

изокомб (H+Z+R+E) и B6

форкокс (H+Z+R+E)

фтизамакс ((H+Z+R)

фтизоэтам (H+E)

Фтизопирам (H+Z)

фтизамакс (H+R+Z) можно применять у
детей



Химиотерапия туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя

- Резерв противотуберкулезных препаратов ограничен (необходима комбинация из 5-7 препаратов);

Необходимо внедрение новых препаратов

Изучение взаимодействия препаратов друг с другом

Формирование индивидуализированных режимов химиотерапии



Условия назначения схемы терапии

- Назначение терапии туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, возможно только после получения результатов молекулярно-генетических и/или бактериологических методов исследования – *сила рекомендации В*



**Подбор индивидуальной схемы
лечения с учетом спектра
лекарственной устойчивости
микобактерий!**



Препараты, применяемые для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий

- Препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) – **канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота.**
- **Новые препараты: бедаквилин и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®).**
- Препараты 3-го ряда, антибактериальные препараты, оказывающие бактерицидное/бактериостатическое действие на МБТ *in vitro*, но не проходившие клинические испытания как противотуберкулезные средства. Их применение допускается ВОЗ и российскими рекомендациями при невозможности формирования адекватного режима ХТ из зарегистрированных ПТП – **линезолид, амоксициллина + клавулановой кислоты, klarитромицин/азитромицин, имипенем/циластатин, меропенем.**



www.apteka.hk

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

Interim policy guidance



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ФТИЗИАТРОВ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых

(Коды по МКБ: A15-A16, A19 часть)



Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью

Рекомендуемый режим дозирования:
400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 недель,
далее 200 мг 3 раза в неделю (в суммарной дозе 600 мг в неделю).
Общая продолжительность курса 24 недели.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт по проблемам онкологии и гематологии

Diacon et al. n engl j med 360;23 4 июня, 2009 г.
http://www.roftb.ru/news/news_4.html

Бедаквилин прошел III фазу клинических исследований и рекомендован при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Нет данных по применению бедаквилина в детском и пожилом возрасте, при коинфекции ВИЧ и туберкулезе.

Сиртуро

Sirturo



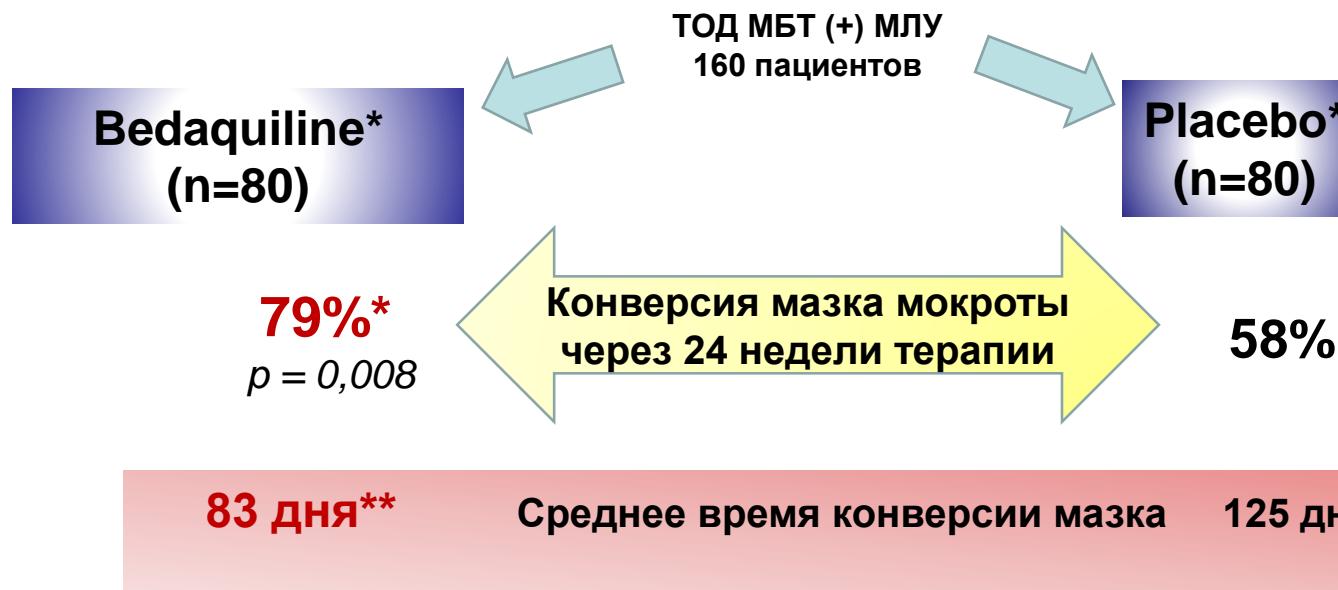
Бедаквилин – представитель класса диарилхинолинов – является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза с множественной ЛУ возбудителя.

Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза. Не доказано наличие перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденоzin-5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий).



Эффективность применения препарата Bedaquiline (Sirturo, TMC207)

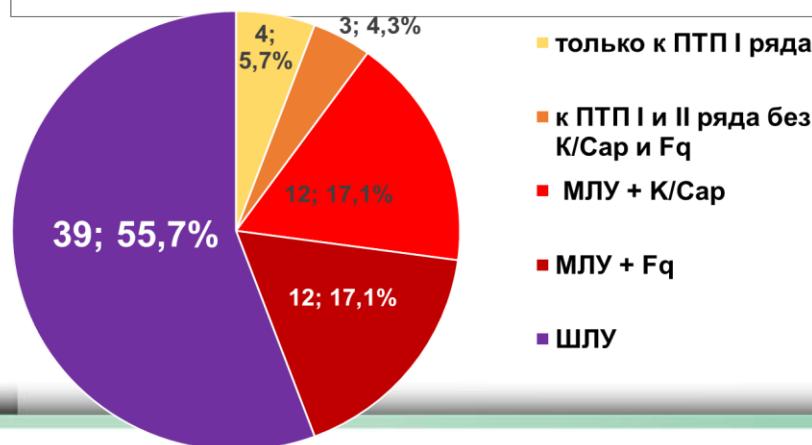
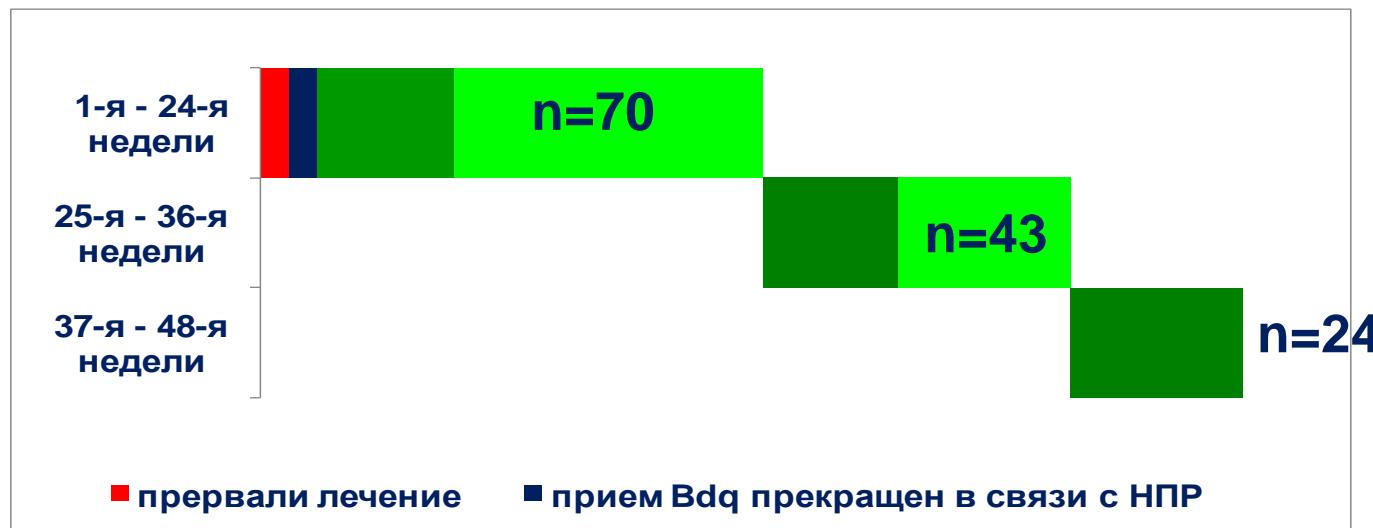
Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование



**OR 2,44;
95% ДИ [1,57-3,80], p
<0,001

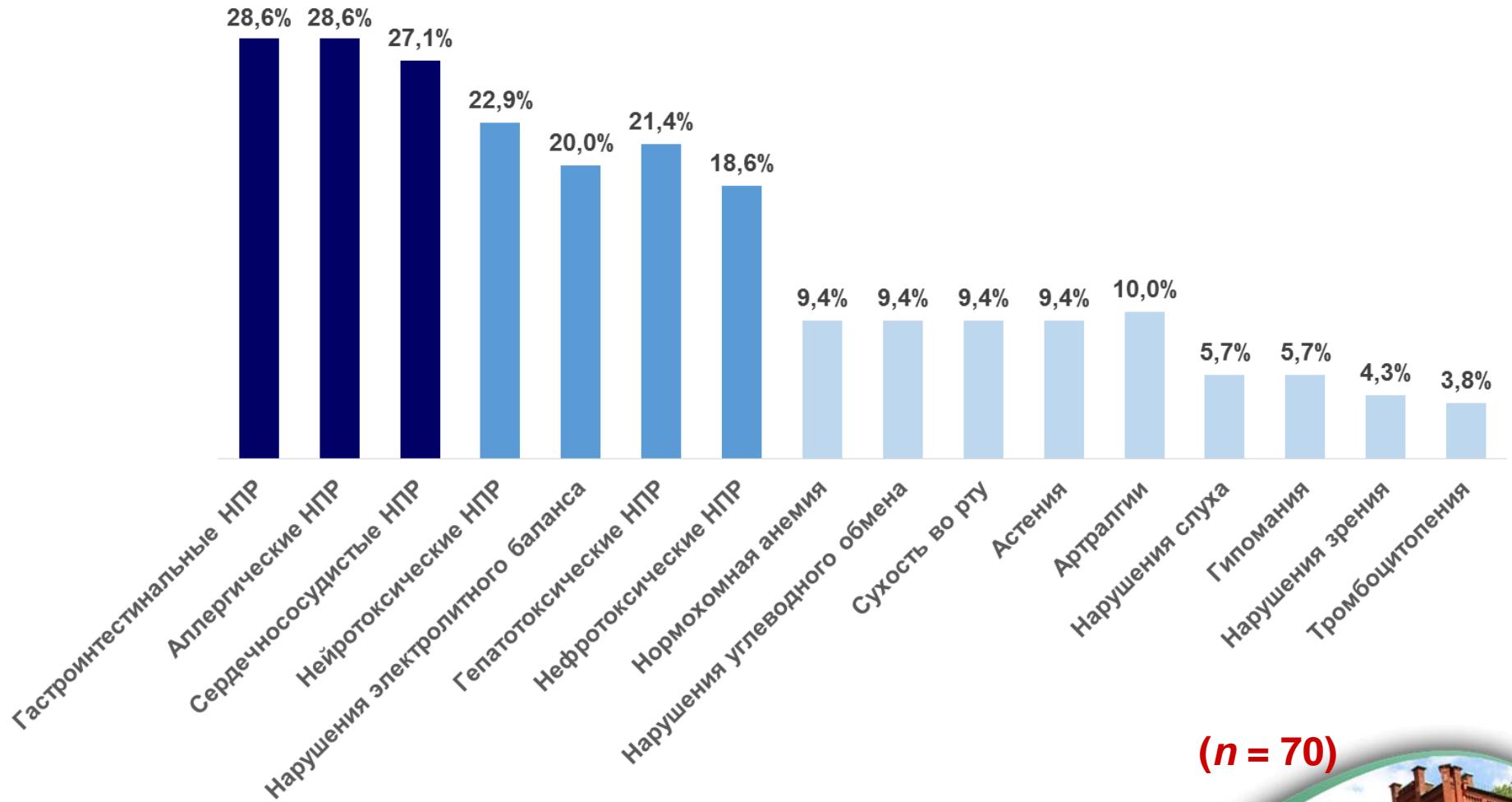
Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. Diacon AH. et all. - N. Engl. J. Med. - August 21, 2014; 371 (8); 723-32

Эффективность применения бедаквилина в лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ



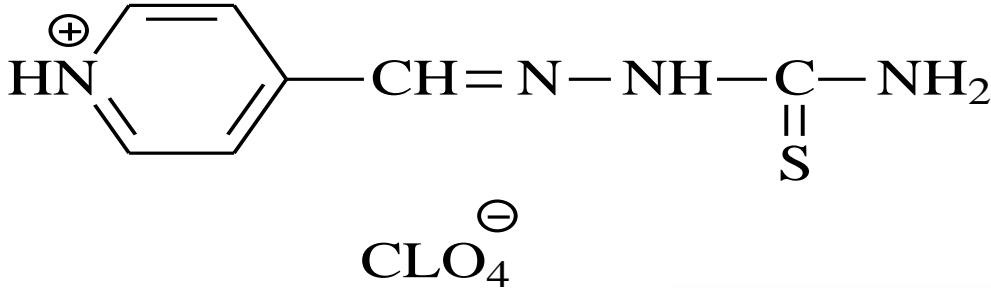
Отрицательные посевы мокроты получены у 87,2% (у 41 из 47 пациентов) в сроки 2-24 нед (Med = 4 нед)

Спектр нежелательных реакций на фоне приема бедаквилина



(n = 70)

Препарат Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) (Перхлозон®) зарегистрирован и рекомендован к применению



Регистрационное
удостоверение ЛП-001899 от
09.11.2012



Патент № 1621449 (1993 г.)
Патент № 2423977 (2011 г.)



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010115705/15, 20.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.04.2010

(45) Опубликовано: 20.07.2011 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 1621449 А1, 10.09.1996. RU 2265014 C1, 27.11.2005. RU 2240795 С2, 27.11.2004. RU 2185170 С1, 20.07.2002. RU 2168986 С1, 20.06.2001.

RU (11) 2 423 977 (13) С1

(51) МПК
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

RU
2 423



Научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Этапы исследования препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон)

Скрининг более 1000 соединений на противотуберкулезную активность

Доклинические исследования (GLP)

- определение МИК для ЛЧ и МЛУ МБТ
- определение МИК для Грам+/-
- активность на моделях экспериментального ТБ
 - острые и хроническая токсичность
 - мутагенность и канцерогенность
 - эмбриотоксичность, тератогенность
- разработка режимов применения (оптимальные сочетания)

Клинические исследования I фаза

«Проспективное открытое несравнительное изучение безопасности и переносимости с изучением фармакокинетики после перорального применения препарата Перхлозон ® у здоровых испытуемых»

Клинические исследования II – III фаза

«Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон ® в комплексной терапии больных туберкулезом легких»

1978 – 1988
СПб НИИФ

1990 – 2006
СПб НИИФ

2009 ГНИЦ
профилактической
медицины
ГНЦ институт
имmunологии

2010 -2012
СПб НИИФ
НИИТ

2014 -



Международные публикации по применению тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр)

2 статьи в международных изданиях с ИФ- 5,391

(*Confirmation of preclinical studies data on*

тиоуреидоиминометилпиридиний перхлорат (Perchlozon) in clinic/

M.Pavlova [et al]/ International Journal of Current Research [Эл.ресурс] - 2015.-Vol. 7, Issue, 04, pp.14501-14505. www.journaljournalcra.com.)

- Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant **Mycobacterium tuberculosis** using **тиоуреидоиминометилпиридиний перхлорат (Perchlozon)**/I. Chernokhaeva [et al]//**International Journal of Technical Research and Applications**[Эл.ресурс] – 2015.-Vol. 3, Issue 03, pp. 59-62. www.ijtra.com

- Выступление и публикация в Амстердаме (Нидерланды) на 25 -ом ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society (ERS))



ISSN: 0975-833X

Available online at <http://www.journalcra.com>

International Journal of Current Research
Vol. 7, Issue, 04, pp.14501-14505, April, 2015

RESEARCH ARTICLE

CONFIRMATION OF PRECLINICAL STUDIES DATA ON TIOUREIDOIMINOMETHYL PYRIDINIUM PERCHLORATE (PERCHLOZON) IN CLINIC

Maria Pavlova, Tatiana Vinogradova, *Anna Starshinova, Nadezhda Sapozhnikova,
Irina Chernokhaeva and Ludmila Archakova and Piotr Yablonskii

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg

INTERNATIONAL JOURNAL
OF CURRENT RESEARCH

International Journal of Technical Research and Applications e-ISSN: 2320-8163,
www.ijtra.com Volume 3, Issue 3 (May-June 2015), PP. 59-62

THERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS
WITH MULTIDRUG-RESISTANT
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS USING
TIOUREIDOIMINOMETHYL PYRIDINIUM
PERCHLORATE (PERCHLOZON)

I. Chernokhaeva¹, M. Pavlova¹, A. Starshinova¹, N. Sapozhnikova¹, E. Belaeva¹,
V. Zhuravlev¹, L. Archakova^{1,2}, Piotr Yablonskii^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg

Отечественные публикации по применению тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.24-902.5-078-053.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

M. V. ПАВЛОВА¹, A. A. СТАРШИНОВА¹, N. V. САПОЖНИКОВА¹, I. V. ЧЕРНОХАЕВА¹, L. I. АРЧАКОВА^{1,2}, P. K. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}

EFFICIENCY OF INTEGRAL THERAPY AND POTENTIAL SIDE EFFECTS WHEN TREATING RESPIRATORY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

M. V. PAVLOVA¹, A. A. STARSHINOV¹, N. V. SAPOZHNIKOVA¹, I. V. CHERNOXAЕVA¹, L. I. ARCHAKOVA^{1,2}, P. K. YABLONSKY^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Спб

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St.

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, I

1.

Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. «История развития и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозон)» Журнал Здоровье нации №1 - 2015г. -С.2-4.

doi: 10.17116/terarkh2016883?-?

© Коллектив авторов, 2016

Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлозон

П.К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}, Т.И. ВИНОГРАДОВА¹, Ю.Н. ЛЕВАШЕВ¹, М.В. ПАВЛОВА¹, Э.К. ЗИЛЬБЕР¹, А.А. СТАРШИНОВА¹, Н.В. САПОЖНИКОВА¹, И.В. ЧЕРНОХАЕВА¹, Л.И. АРЧАКОВА^{1,2}, Н.В. ЗАБОЛОТНЫХ¹, М.Л. ВИТОВСКАЯ¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ЯБЛОНСКИЙ П.К., ВИНОГРАДОВА Т.И., ЛЕВАШЕВ Ю.Н., ПАВЛОВА, М.В., ЗИЛЬБЕР Э.К., СТАРШИНОВА А.А., САПОЖНИКОВА Н.В., ЧЕРНОХАЕВА И.В., АРЧАКОВА Л.И., ЗАБОЛОТНЫХ Н.В., ВИТОВСКАЯ М.Л. «Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлозона/ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ -2016.-№ 3.-С. 111- 115.



Группы противотуберкулезных препаратов и препаратов, рекомендованных для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ(НАФ, РОФ 2015)



Национальные
клинические рекомендации

Фтизиатрия

Под редакцией
проф. П.К. Яблонского



- Препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) – **новые препараты: бедаквилин и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) (Перхлозон®).**

- Препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) – **бедаквилин.**
- Препараты 3-го ряда, (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулёза с ШЛУ и пред- ШЛУ с дополнительной лекарственной устойчивостью МБТ к фторхинолонам и в других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ ТБ из 5 эффективных препаратов): **тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр).**



Общероссийская общественная организация
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФТИЗИАТРОВ»

Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
туберкулеза органов дыхания с
множественной и широкой лекарственной
устойчивостью возбудителя

Издание третье

Москва - 2015



Эффективность терапии с применением Трр

171 пациент (2013-2015 гг.)
с туберкулезом органов дыхания с
МЛУ (91; 53,2%) и ШЛУ (80; 46,8%) МБТ

Получают терапию по IV/V режиму ХТ
5-7 противотуберкулезных препаратов

Трр + стандартная схема терапии
I группа (n=77) (основная)

Стандартная схема терапии
II группа (n=91) (сравнения)

Конверсия мазка мокроты через 6 месяцев лечения

69,7%*

47,7%

* $p<0.05$

Конверсия мазка мокроты через 8 месяцев лечения

Ф

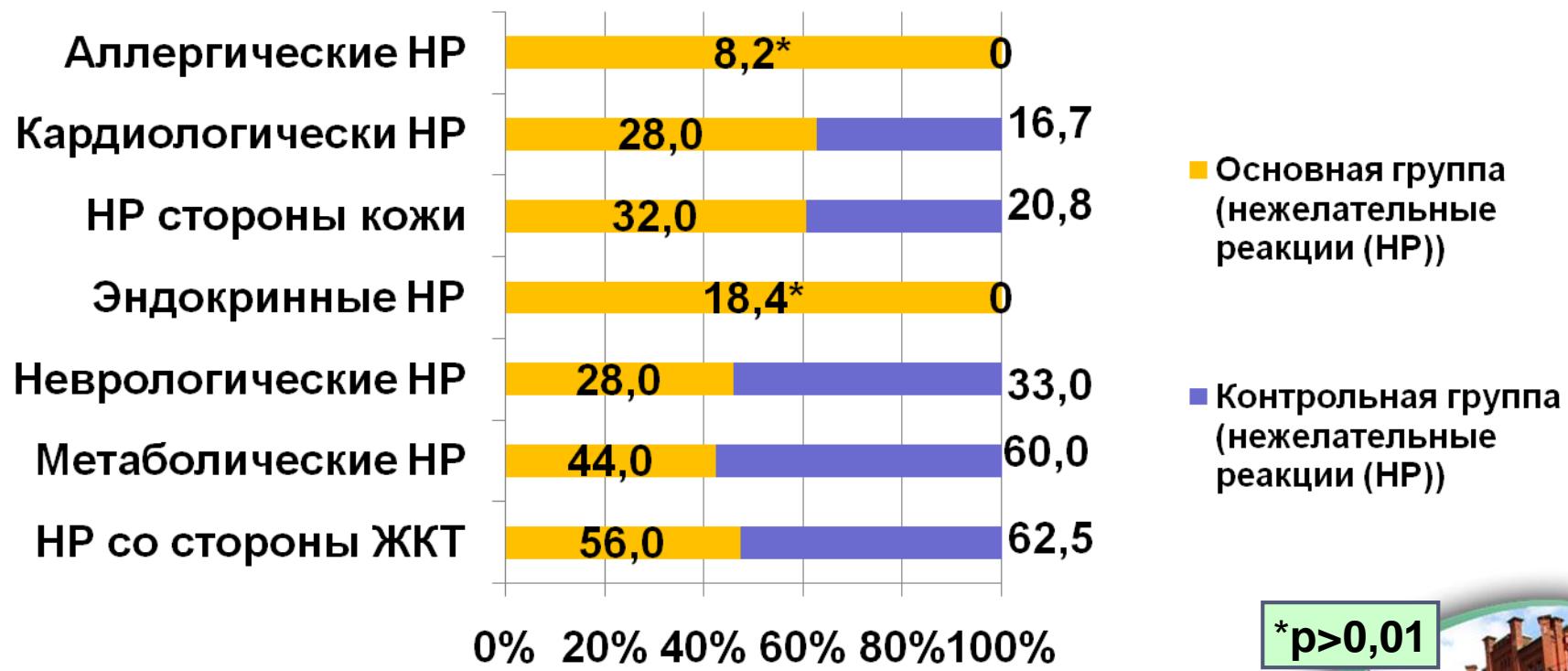
83,0%

научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

73,2%

Нежелательные реакции в группах сравнения

«Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 3.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))



Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя/Павлова и соавт./ Туберкулез и болезни легких.-2015.-№12 -С.2-4.

Наиболее эффективная схема химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ

Канамицин/амикацин/капреомицин, моксифлоксацин, **бедаквилин/ тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®)**, циклосерин/теризидон, с добавлением при доказанной или достоверно предполагаемой чувствительности МБТ последовательно следующих препаратов: **пиразинамид, этамбутол, протионамид, аминосалициловая кислота (ПАСК).**



При назначении новых противотуберкулезных препаратов следует учесть:

- **Бедаквилин и моксифлоксацин** одновременно назначаются с осторожностью в связи с высоким риском побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы под контролем кардиолога.
- **Тиоуреидоiminометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®)** назначают с контролем уровня гормонов щитовидной железы под наблюдением эндокринолога.
- Данные о взаимодействии **перхлозона, бедаквилина и моксифлоксацина** пока не опубликованы в связи с чем, необходимо тщательное наблюдение за пациентами на всех этапах лечения с мониторингом функций состояния эндокринной и сердечно-сосудистой системы.
- В фазе продолжения назначают четыре препарата с включением в первую очередь, левофлоксацина или моксифлоксацина, пиразинамида и двух других препаратов второго ряда.

Наиболее эффективная схема химиотерапии при туберкулезе с ШЛУ МБТ

- **бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин/теризидон**

Последовательное добавление следующих препаратов:
канамицина/амикацина/капреомицина, пиразинамида, протионамида, этамбутола, аминосалициловой кислоты.

Включение противотуберкулезного препарата **тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона)** в интенсивную фазу целесообразно при невозможности обеспечить пятикомпонентный режим химиотерапии.

Данные о взаимодействии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона) с бедаквилином, линезолидом и моксифлоксацином пока не опубликованы, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение за пациентами на всех этапах лечения с мониторингом функций состояния эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

При невозможности составить или реализовать как минимум пятикомпонентную схему химиотерапии из наиболее эффективных препаратов целесообразно включение **амоксициллина + клавулановой кислоты, кларитромицина/азитромицина, имипенема + циластатина или меропенема, изониазида в высоких дозах (не менее 0,9 г в сутки в один прием) (уровень С).**

Линезолид (зивокс)



Фармакодинамика

Синтетическое противомикробное средство, относится к новому классу веществ с антимикробной активностью, оксазолидинонам, активным *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.



Линезолид

(в\в р-р 2мг/мл в упаковке по 100мл)

(таблетки 200 мг, 400 мг)



Нет ограничений по возрасту!

- Взрослые 0,6 г каждые 12 часов;
- Дети от 5 лет: 10 мг/кг (не более 0,6 г) каждые 12 часов !!!

Частые серьёзные нежелательные явления:

- анемия,
- нейтропения,
- оптическая и периферическая нейропатия,

Эффективность терапии линезолид+бедаквилин – 95,0%

Zumla Al. etc. Lancet Infect Dis. 2014 Apr;14(4):327-40

➤ рабдомиолиз
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Эффективность применения линезолида у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ



*p<0.05

+

-

Институт фтизиопульмонологии Минздрава России



Дельтиба/ Deltyba (деламанид/ delamanid (OPC-67683) фармацевтической компании Otsuka Pharmaceutical (Япония)

- Кодовое название OPC-67683
- Имеет раннюю бактерицидную активность
- Увеличивает частоту конверсии культуры мокроты через 2 и 6 месяцев.
- Вызывает удлинение интервала QT лёгкой-средней степени
- В ноябре 2013 г. Комитетом медицинских продуктов при *Европейском агентстве по лекарственным препаратам (EMA)* разрешено применение для терапии МЛУ туберкулёза у взрослых
- Разработана детская форма в виде растворимых таблеток!



Проводится клиническое исследование (III фаза) с сентября 2011.

Zumla AI. etc. Lancet Infect Dis. 2014 Apr;14(4):327-40

Дельтиба/ Deltyba (деламанид/ delamanid (OPC-67683) фармацевтической компании Otsuka Pharmaceutical (Япония).

Результаты оценки безопасности:

- Большинство нежелательных явлений были незначительными и умеренными по интенсивности,
- Чаще встречалось удлинение интервала QTcF, но без клинических проявлений

Единственный препарат, который проходит клинические исследования детей (II/III фаза)

Механизм действия Деламанида

Мишень нитроимидазолов - метоксимиколовая и кетомиколовая кислоты, важнейшие компоненты клеточной стенки *M. tuberculosis*.

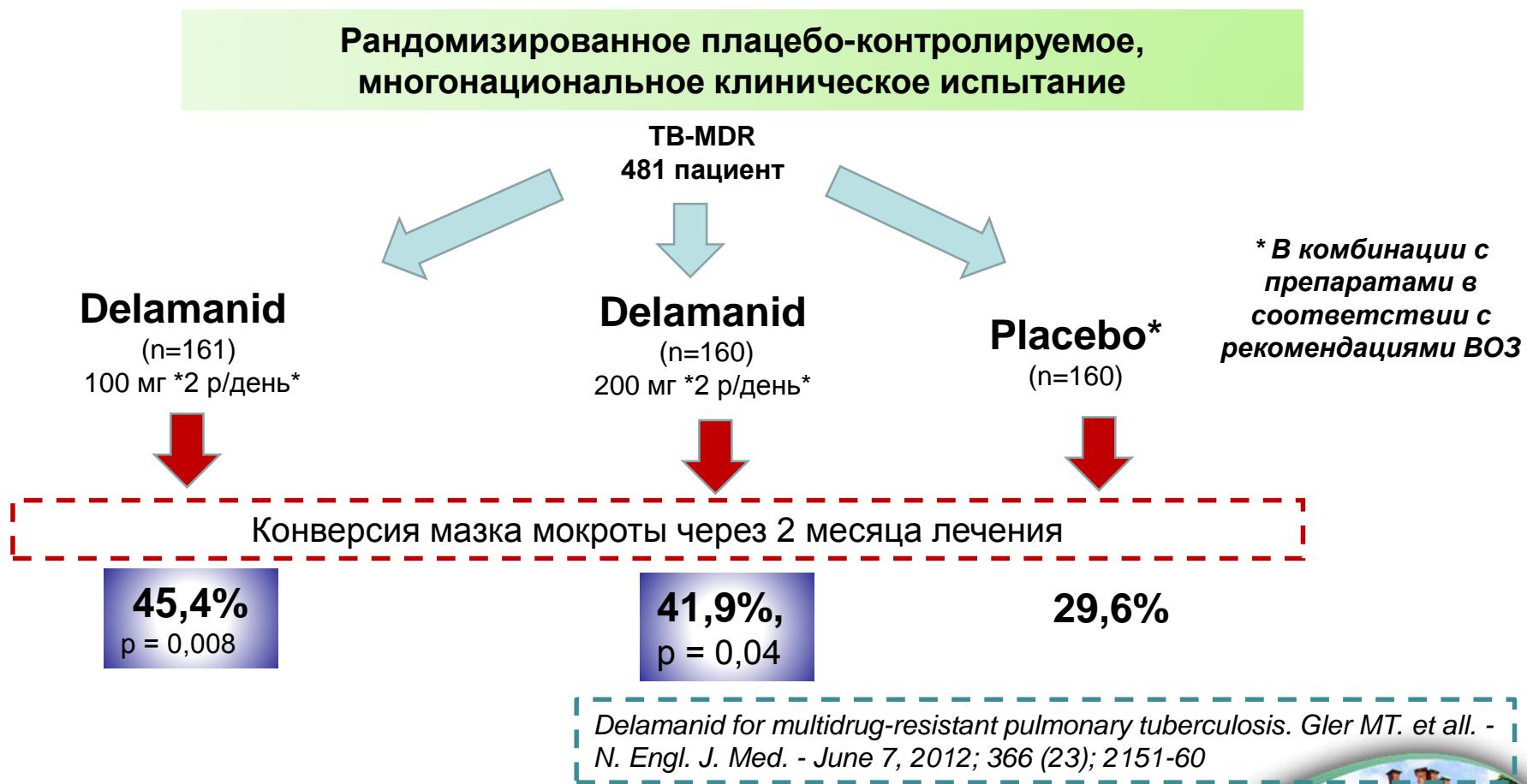
Так же могут нарушать «клеточное дыхание»

Клеточная мембрана



Gler et al. n engl j med 366;23 nejm.org june 7, 2012

Эффективность применения препарата Delamanid (OPC-67683)



Клофазимин (Clofazimine)

(50мг,100мг)

(противолепрозойное средство)

Двенадцать исследований, включающие **3489** пациентов в 10 странах, были включены в этот обзор.

Успех лечения колебалась от **16,5% (95% ДИ 2,7% -38,7%)** до **87,8% (95% ДИ 76,8% -95,6%)**, с общей объединенной доли успеха достижения лечения **61,96% (95% ДИ 52,79% -71,12%)**.

- Наиболее частыми побочными эффектами были желудочно-кишечные расстройства и пигментация кожи.
- Имеющиеся данные на сегодняшний день показывают, что клофазимин может рассматриваться в качестве дополнительного терапевтического варианта в лечении ЛУ-ТБ.
- Оптимальная доза клофазимина и продолжительности использования требуют дальнейшего изучения.

Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N - J. Antimicrob. Chemother. - Feb 2013; 68(2); 284-93

Эффективность применения препарата Clofazimine (Cfz)

Рандомизированное мультицентровое исследование (Китай)

ТОД МБТ (+) МЛУ
105 пациентов

Clofazimine*
(n=53)
(100 мг * 1 р/день)

3 пациента исключены

73,6%
(p = 0,035)

21 месяц лечения

Placebo*
(n=52)

3 пациента исключены

Эффективное лечение

53,8%

Депигментация кожи – 94,3%;
Ихтиоз – 47,2%

Нежелательные явления

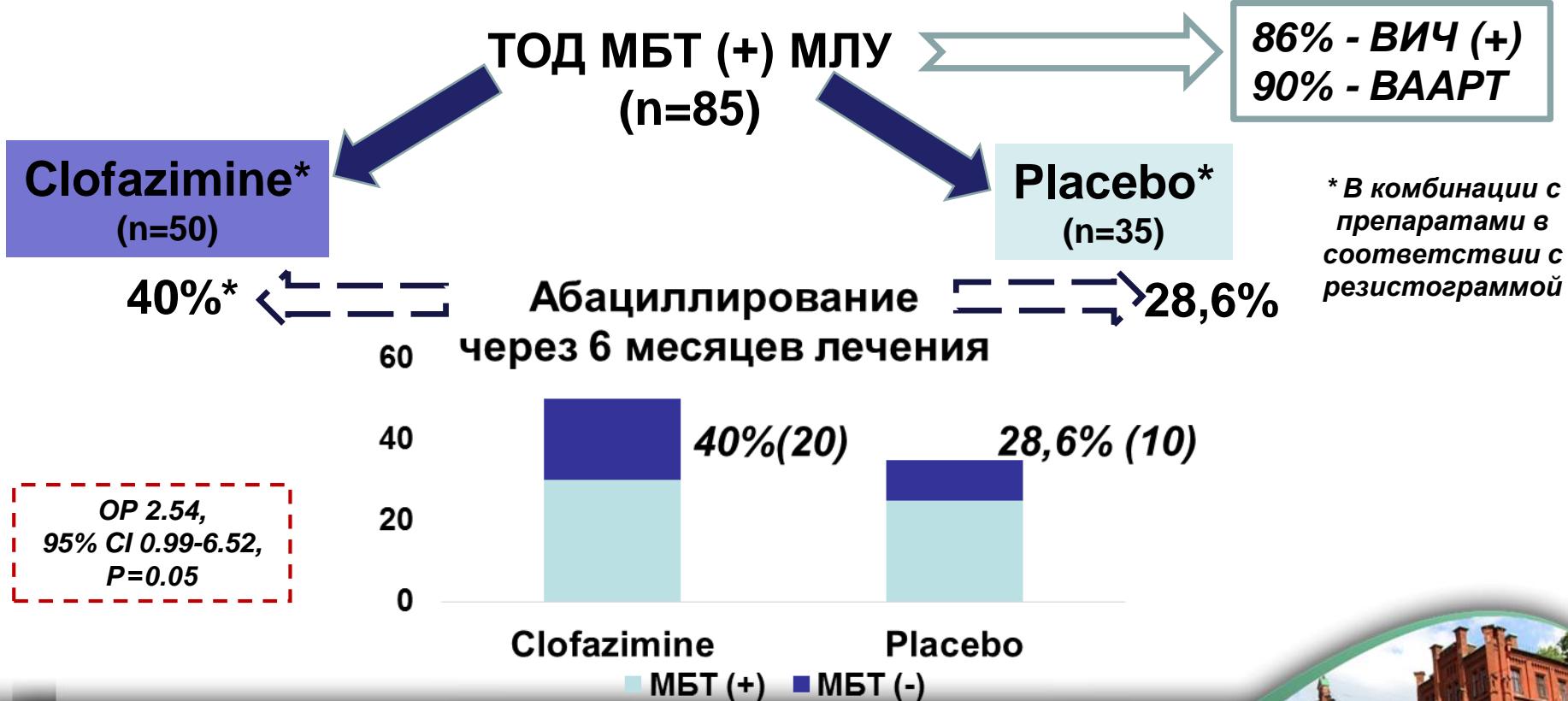
нет

Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Tang S. et al. - Clin. Infect. Dis. - May 1, 2015; 60 (9); 1361-7

* В комбинации препаратов в соответствии с резистограммой

Эффективность применения препарата Clofazimine (Cfz) в лечении туберкулеза с МБТ (+) ШЛУ

Ретроспективное когортное исследование (Южная Африка, 2009-2011 гг.)



Место новых препаратов в группе противотуберкулезных препаратов (ВОЗ, 2014)

COMPANION HANDBOOK TO THE WHO GUIDELINES FOR THE PROGRAMMATIC MANAGEMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Companion handbook

to the WHO guidelines for the
programmatic management of
drug-resistant tuberculosis



GROUP NAME	ANTI-TB AGENT	ABBREVIATION
Group 5. Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long term safety in the treatment of drug-resistant TB (This group includes new anti-TB agents)	Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
	Amoxicillin/ clavulanate	Amx/Clv
	Imipenem/cilastatin*	Ipm/Cln
	Meropenem†	Mpm
	High-dose isoniazid	High dose H
	Thioacetazone‡	T
	Clarithromycin§	Cir

* Rifabutin and rifapentine have similar microbiological activity as rifampicin. Rifabutin is not on the WHO list of essential medicines, however it has been added here as it is used routinely in patients on protease inhibitors in many settings. Rifapentine is part of a latent TB infection and active TB treatment in some

5 группа препаратов с ограниченными данными по эффективности и \ или долгосрочной безопасности в лечении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (в эту группу включены новые противотуберкулезные препараты бедаквилин, деламанид)

Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis/ World Health Organization; 2014, с. 118

Хирургическое лечение (включая коллапсoterапию и бронхоблокацию)



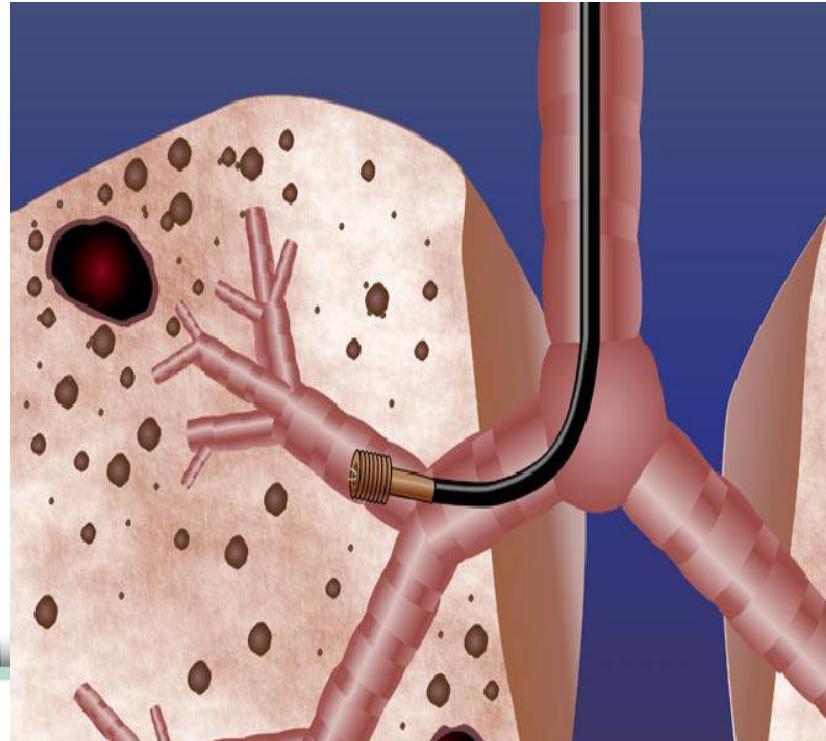
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Клапанная бронхоблокация.

Данный метод основан на создании селективной гиповентиляции (вплоть до ателектаза) участка легкого с помощью установки в просвет бронха клапанного устройства с односторонней проходимостью.

В Р.Ф. доступен и официально разрешен к применению клапан КБР производства ООО «Медланг», г.Барнаул



Применение клапанной бронхоблокации (КББ) в РФ за последние 5 лет (2015 г.)

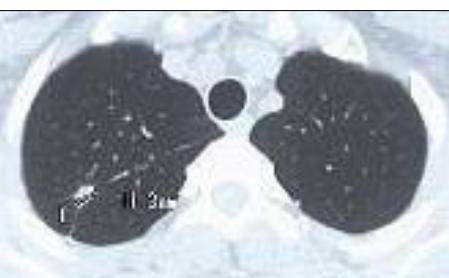
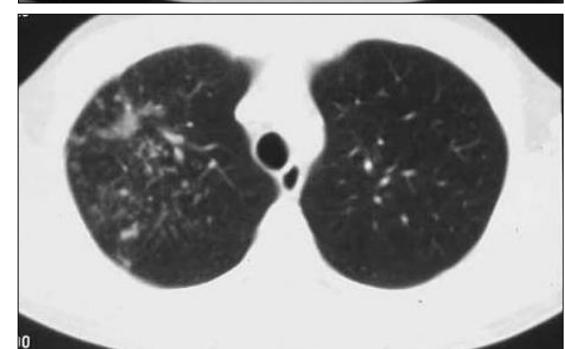
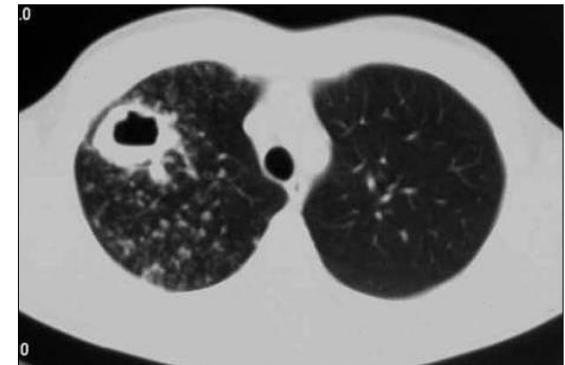
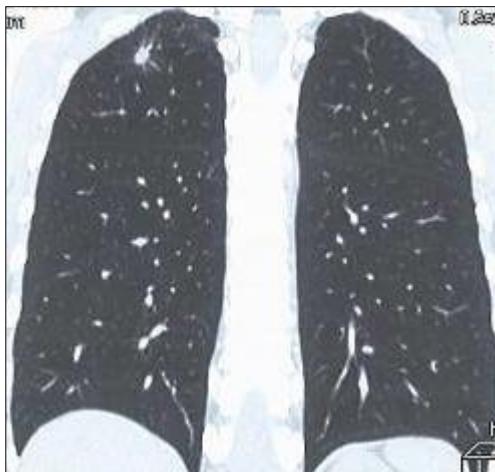
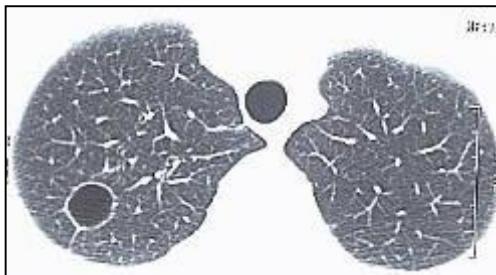


Комплексное лечение при туберкулезе легких с МЛУ/ШЛУ МБТ

- Химиотерапия с применением бронхоблокации и оперативного пособия (n=19)
 - Прирост эффективности (по закрытию полостей распада) составил **17,7%**



Коллапсoterапия (КББ)

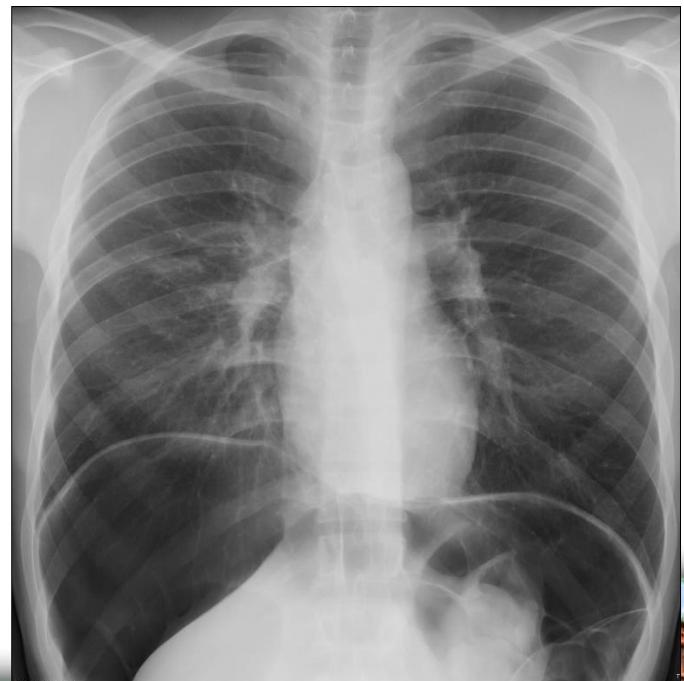
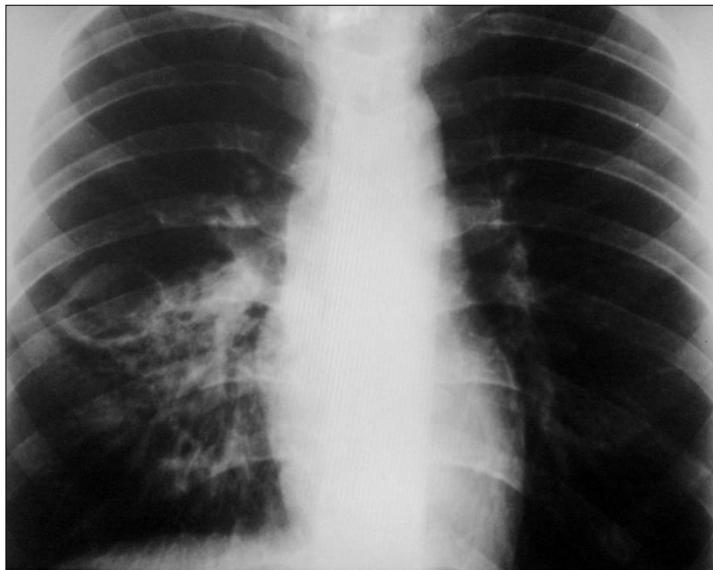


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





Коллапсoterапия (Клапанная бронхоблокация + искусственный пневмoperitoneum)

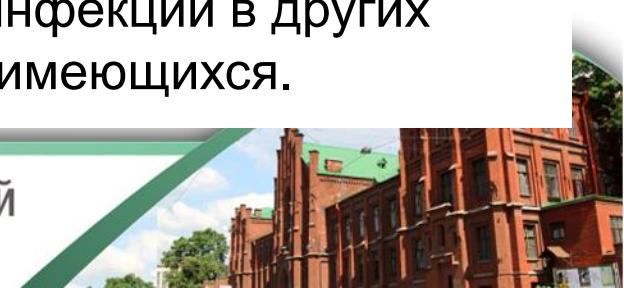


Основные задачи хирургического этапа лечения туберкулеза

Цель хирургического лечения туберкулеза – удаление специфического очага воспаления и создание условий для нормального функционирования органа или системы.

Хирургическое лечение направлено на:

- - удаление очага (ов) на разных стадиях специфического воспаления;
- - сокращение сроков абациллирования, при отсутствии эффекта от химиотерапии;
- -восстановление нарушенных анатомо-функциональных возможностей пораженного органа;
- -предотвращение появления новых очагов инфекции в других органах и тканях и обострения (рецидивов) имеющихся.



Общая эффективность хирургического лечения

- сроки абациллирования после проведения хирургического этапа лечения при туберкулезе с лекарственной устойчивостью –

70-80%



на **20-30% выше**,
чем при проведении только
химиотерапии

Rev Pneumol Clin. 2013 Nov 5. Role of pulmonary resections in management of multidrug-resistant tuberculosis/ Bouchikh M, Achir A, Caidi M, El Aziz S, Benosman A.

Данные мета-анализа по сравнению лечения ТОД с хирургическим и без хирургического лечения

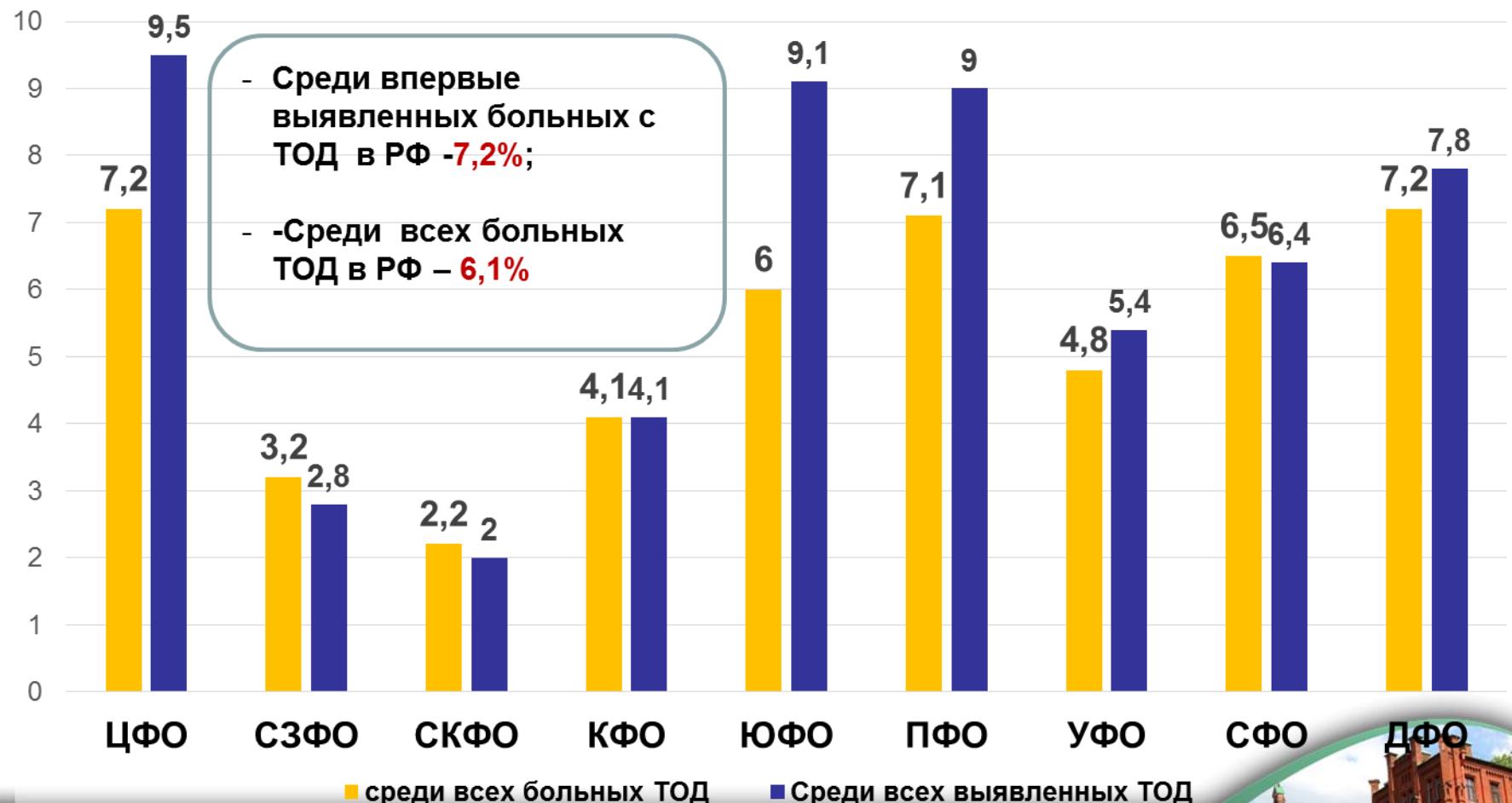
- 24 исследования оценкой эффективности лечения туберкулеза легких



Marrone MT, Venkataraman V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis// Int J Tuberc Lung Dis. - 2013. - Т. 17 № 1. – С.6-16.

Доля оперированных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) и впервые выявленных больных ТОД в РФ (2014 г.) (форма №33)

Доля оперированных больных с ТОД (%)



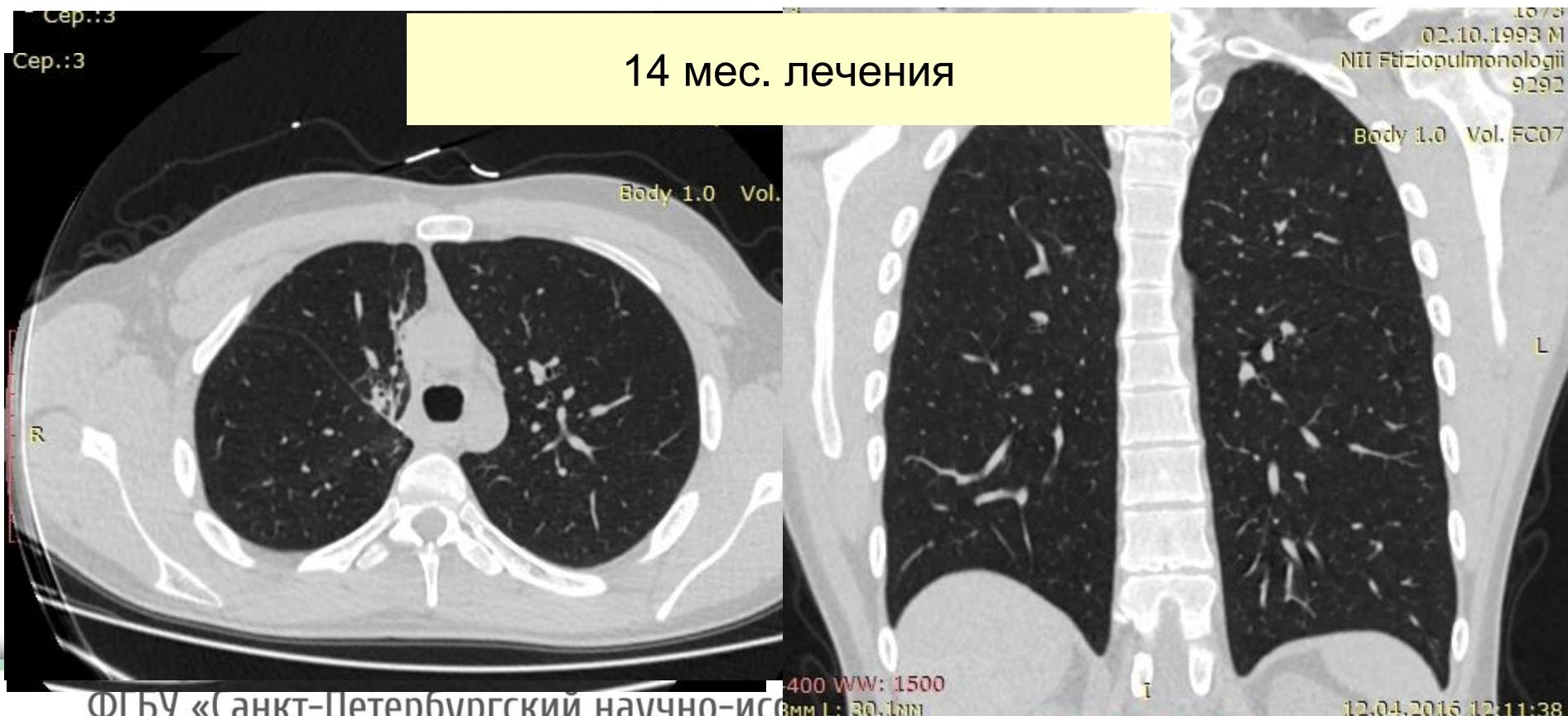
Клинический пример (слайд №2)

Пациент П. (22 года). Диагноз при поступлении: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ(-). МЛУ МБТ.

Диагноз при выписке: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ(-). МЛУ МБТ.

Соп.: Поверхностный гастрит. Недостаточность кардии.

Рефлюкс-эзофагит. Железодефицитная анемия. ДНЗ, гипотиреоз.



Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- Соблюдаются основные принципы полихимиотерапии с учетом результатов лекарственной устойчивости возбудителя.
- Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным и усиленным перед проведением оперативного лечения.
- В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии.



Сроки проведения хирургического лечения

Хирургический этап лечения необходимо проводить :

- **после проведения 4 месяцев** контролируемой химиотерапии при отсутствии бактериовыделения;
- при туберкулезе с лекарственной устойчивость возбудителя **после 6-8 месяцев** контролируемой химиотерапии.

Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. European Respiratory Society Monograph. Yablonskii P. [et al.] - 2013. - Vol. 61, №1. - Chapter 3. – P. 20-36.



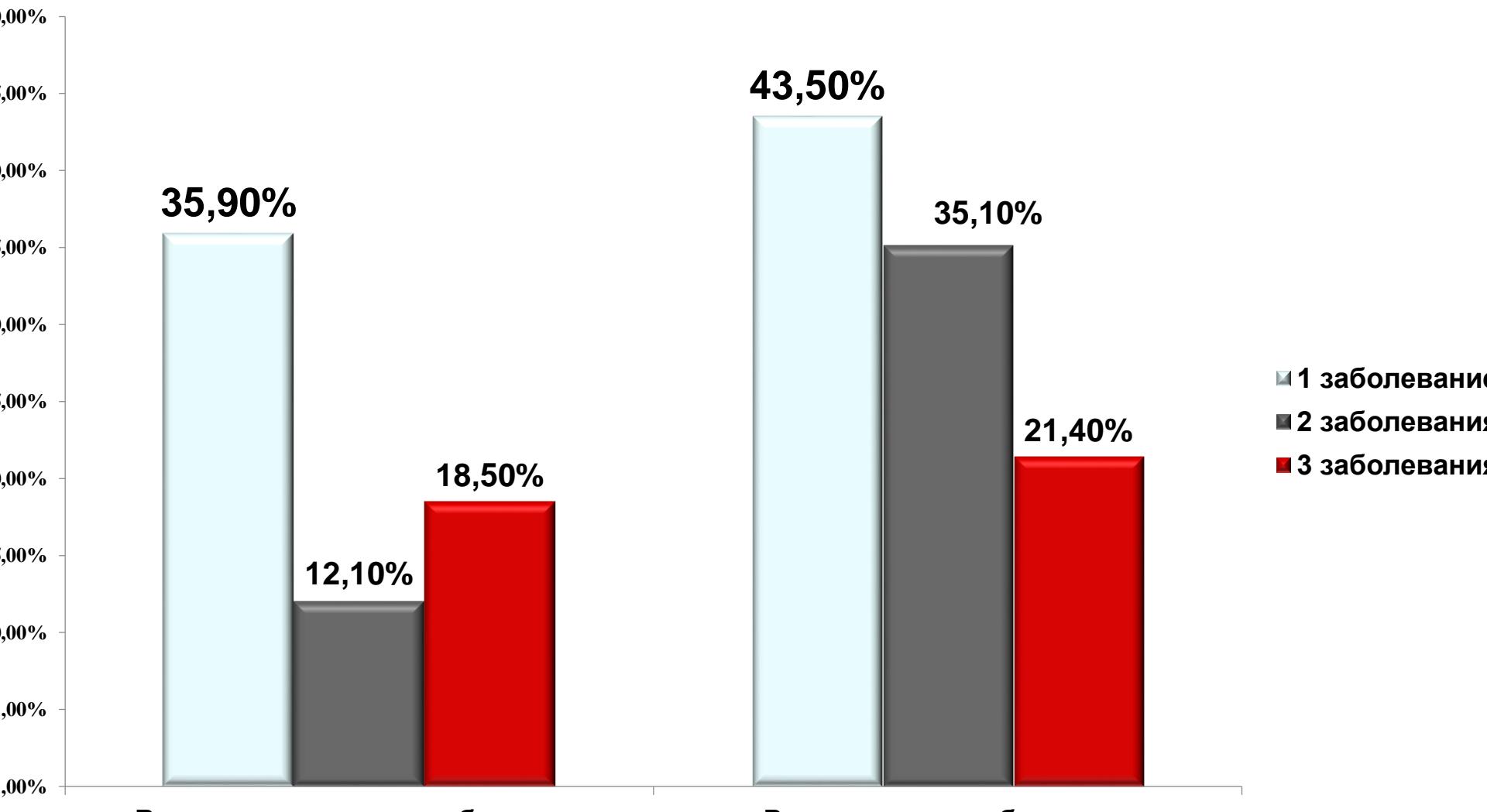
Вспомогательные компоненты комплексного лечения туберкулеза

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Коморбидность

- Сопутствующая патология у впервые выявленных больных в 2014г. - **66,3%**
(2013г. - 66,10% 2014 - 53,50%)



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава

ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава
России (2013-2014)

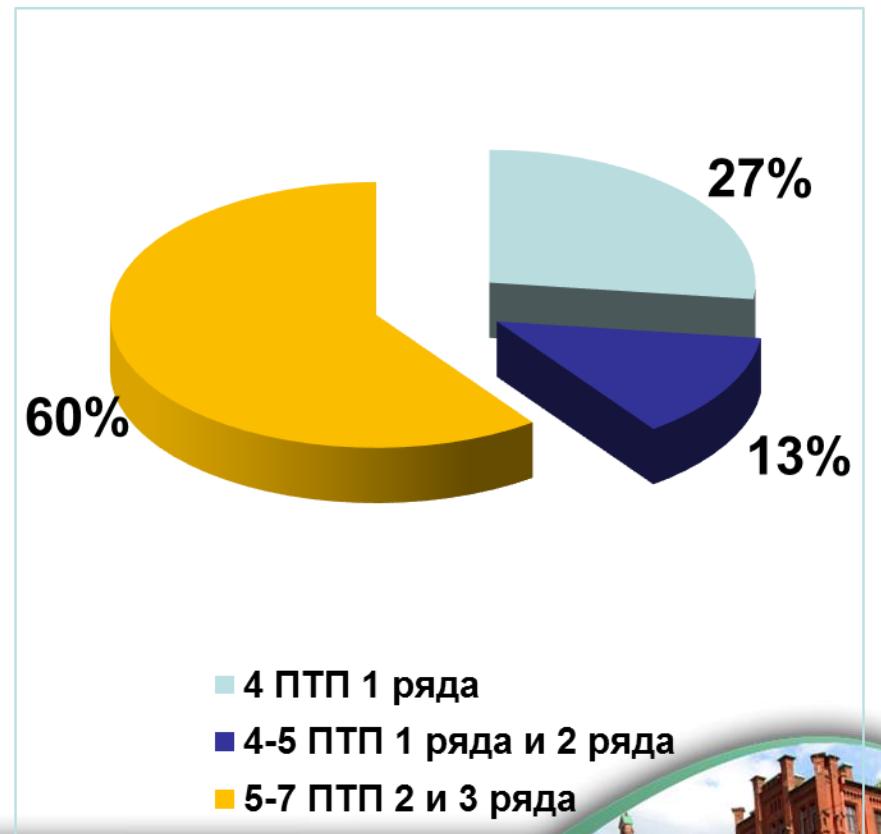
Назначения лекарственных препаратов

На 1 больного за период госпитализации
(в т.ч. – ПХТ)

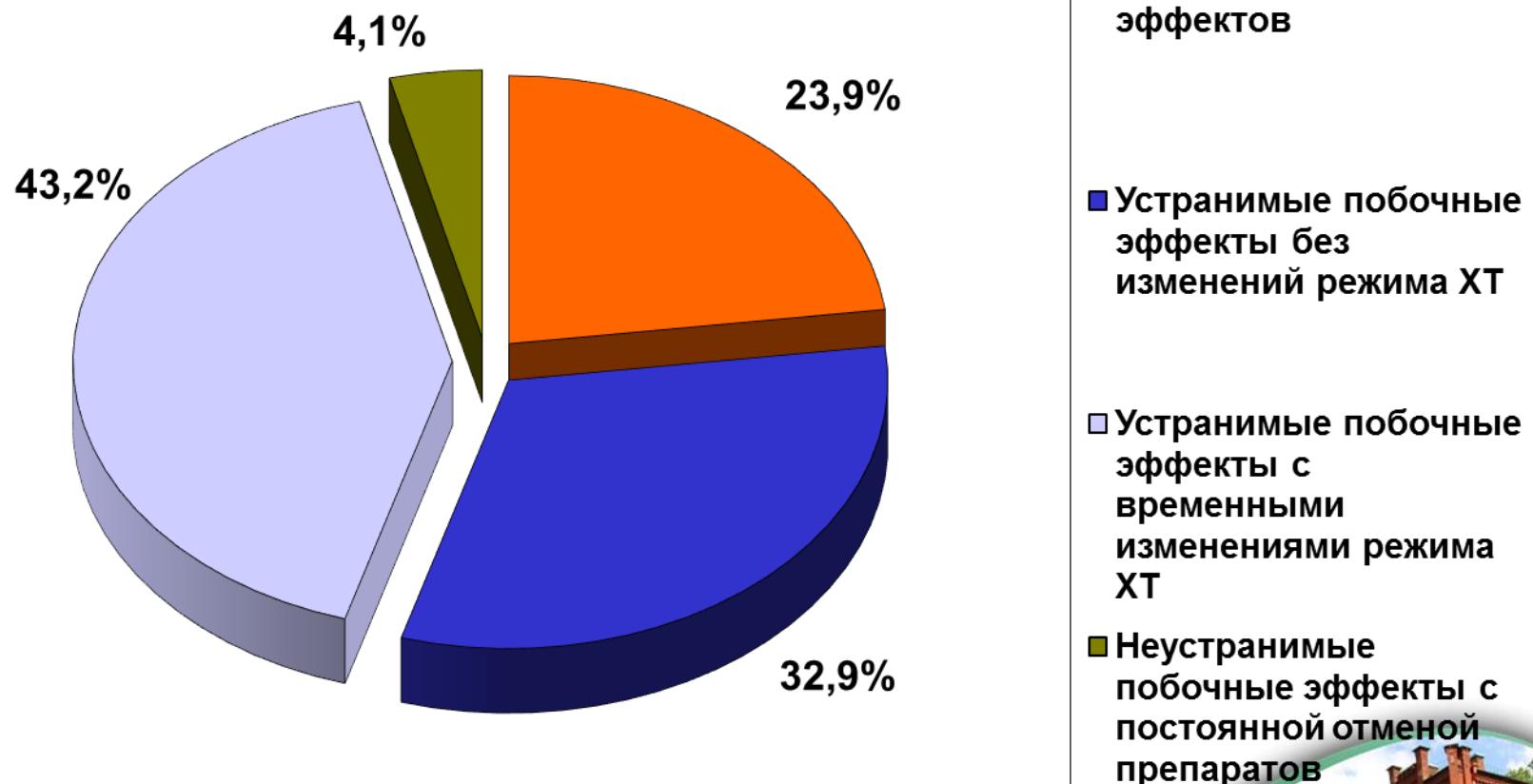
- Среднее = 19 ± 7
- Медиана = 19
- Максимально – 34
- Минимально – 7

Чужов А.Л., 2015

Схемы химиотерапии



Структура побочных реакций по тяжести их проявлений (ВОЗ)



Классификация нежелательных побочных реакций

- **тип А** (75% всех НПР) – обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью лекарственного средства или его метаболитов, предсказуемы
- **тип В** – иммуноаллергические или генетически детерминированные, непредсказуемы
- **тип С** – в результате длительной терапии (синдром отмены, лекарственная зависимость, кумулятивные эффекты, толерантность и т.п.)
- **тип D** – канцерогенные, мутагенные (возникают через месяцы и годы)



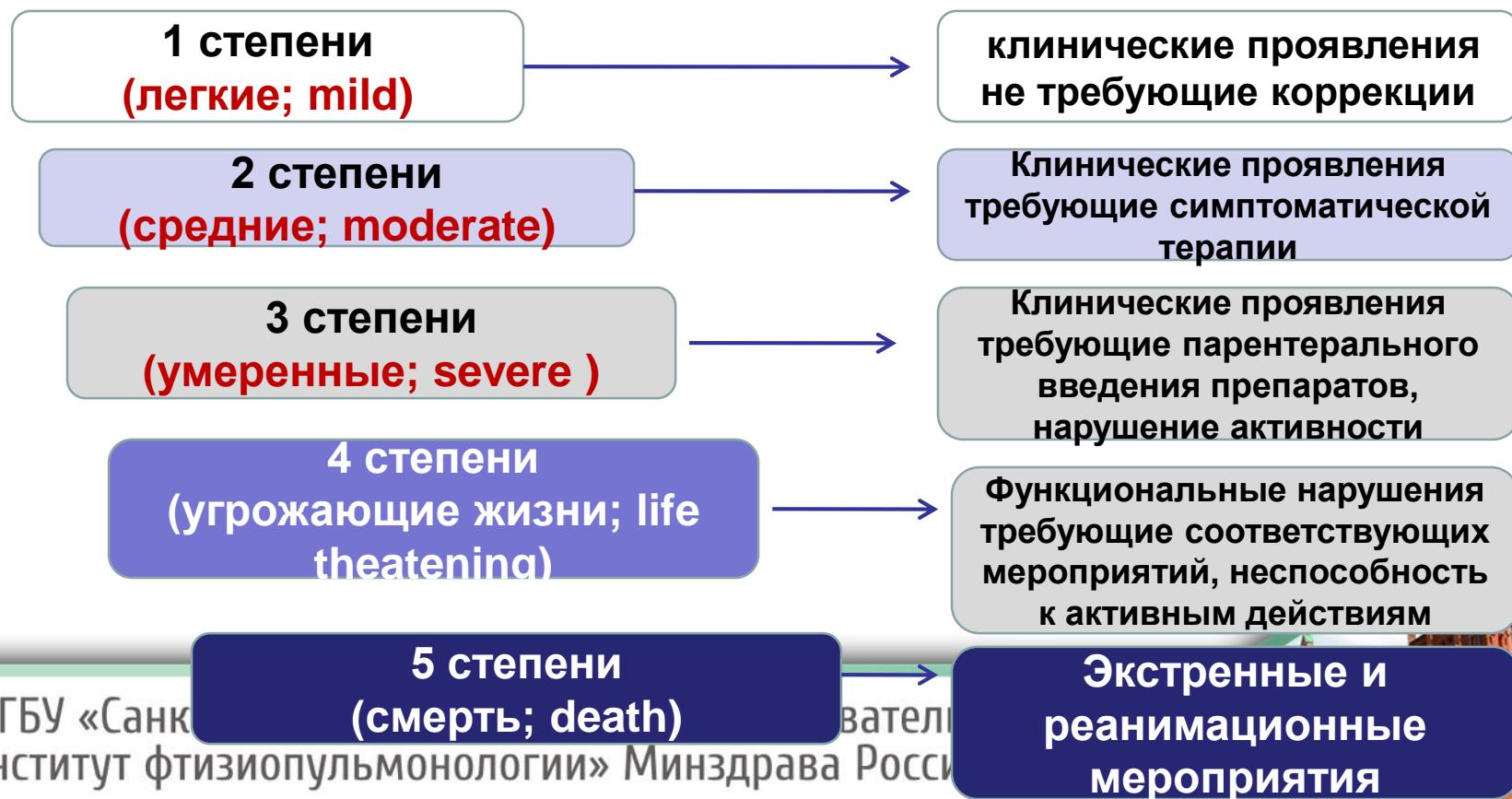
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТОКСИЧНОСТИ

Степень 1	Слабое	-транзиторный или слабый дискомфорт (длительностью менее 48 часов); -медицинские вмешательства / терапия не требуются
Степень 2	Умеренное	- слабое или умеренное ограничение активности; - в некотором объеме может требоваться посторонняя помощь; - медицинские вмешательства / терапия либо не требуются, либо их объем минимален.
Степень 3	Тяжелое	- выраженное ограничение активности; - как правило, в некотором объеме требуется посторонняя помощь; - необходимы медицинские вмешательства / терапия; возможны госпитализации.
Степень 4	Потенциально угрожающее жизни	- чрезвычайно выраженное ограничение активности; - необходима существенная посторонняя помощь; - необходимы существенные медицинские вмешательства / терапия; - вероятнее всего – госпитализация или уход за пациентом в условиях хосписа.

DMID (оценка токсичности у взрослых пациентов, разработанная Подразделением Микробиологии и Инфекционных заболеваний от 2007г).

Мониторинг и оценка нежелательных побочных реакций в международной практике

Пятибалльная шкала степени тяжести «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))



Типы побочных реакций

1. Гепатотоксические реакции
 - Медикаментозный гепатит
 - Бессимптомное повышение печеночных проб
2. Нефротоксические реакции
 - Протеинурия
 - Повышение уровня креатинина
3. Ототоксические реакции
 - Снижение слуха
 - Шум в ушах
4. Желудочно-кишечные нарушения
 - Тошнота/рвота
 - Диарея
 - Боли в животе
 - Метеоризм
5. Электролитные нарушения
6. Эндокринные нарушения
 - гипотиреоз
 - Мастопатия
7. Нейротоксические реакции (ЦНС)
 - Психоз
 - Депрессия
 - Эпилептический припадок
8. Нейротоксические (периферическая нервная система)
 - Периферические судороги
 - Периферические нейропатии
9. Аллергические реакции
 - Сыпь
 - Зуд кожи
10. Осложнения со стороны опорно-двигательной системы
 - Боли в мышцах
 - Артрит

Структура нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза с ЛЧ МБТ

(n=127)

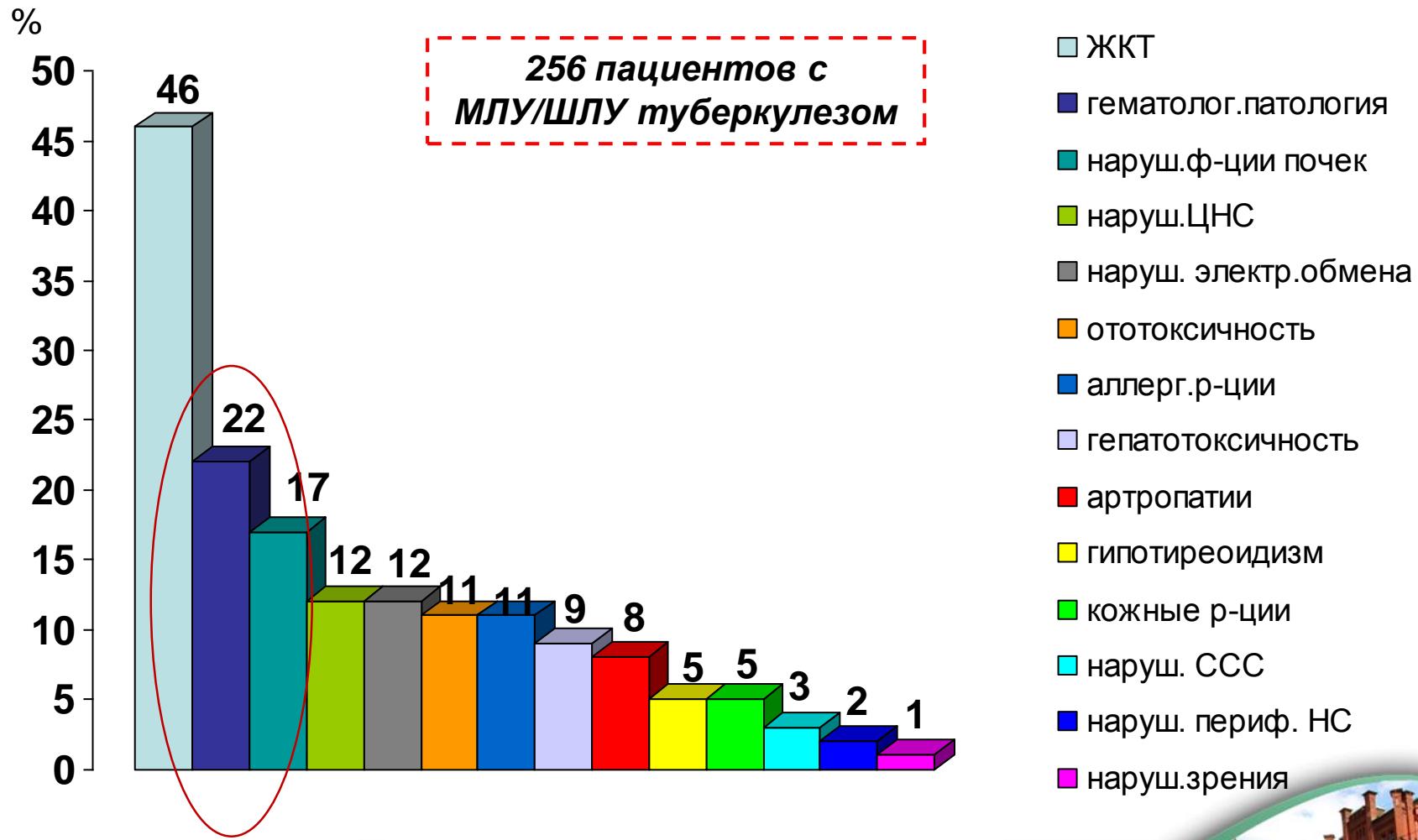
Побочные реакции выявлены в 85,8% (109)
случаев:

- гепатотоксические реакции – 78,9% (86)
- желудочно-кишечные нарушения- 5,6% (6)
- артрапалгия- 4,6% (5)
- аллергические реакции- 3,7% (4)
- эндокринные нарушения – 2,7% (3)
- нефротоксические реакции- 2,7% (3)
- ототоксические реакции – 1,8% (2)

СПб НИИФ, 2014г



Частота побочных реакций при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ



Патогенетическая терапия

- **Патогенетическая терапия** - комплекс лечебных мероприятий, направленных на патологические, патофизиологические и патоморфологические процессы в организме, вызванные микобактериальной агрессией.
- **Цель проведения патогенетической терапии:** повышение эффективности лечения больных туберкулезом, сокращение сроков лечения и сведение к минимуму остаточных изменений в пораженном органе.



Группы препаратов, рекомендуемые для патогенетической терапии:

- Иммуномодуляторы, разрешенные к использованию при туберкулезе (глюкозаминимуренилдипептид; глутамил-цистеинил-глицин динатрия).
- Дезинтоксикационные.
- Противовоспалительные препараты (глюкокортикоиды и нестероидные препараты).
- Десенсибилизирующие.
- Антиоксидантные.
- Антигипоксантные.
- Витаминные препараты (препараты группа В, витамин Д).
- Сурфактантная терапия.
- Бронходилататоры.



Регуляторы защитных сил организма (innate defense regulators - IDR)

- Единственный разрешенный к медицинскому применению препарат этой группы - Глутоксим® (регистрац. номер Р№ 002010/01-2003)
- МНН: бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль)
- Структурный аналог окисленного глутатиона, относящийся к тиопоэтинам, модулирующим внутриклеточные процессы тиолового обмена, играющего важную роль в регуляции метаболических и генетических процессов в клетках и тканях.
- Распоряжением Правительства Российской Федерации от 07.12.2011г. Глутоксим (глутамил-цистеинил-глицин динатрия) включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
- 13.11.2015 г. Проблемной комиссией при главном фтизиатре Минздрава России принято решение о включении глутоксина в Федеральные клинические рекомендации про лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя



Гигиено-диетический режим

Виды режима:

- **режим полного покоя, или постельный;**
- **щадящий режим, или режим относительного покоя;**
- **тренирующий режим.**



Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 26 апреля 2006 г. N 316 г. Москва. о внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. N 330 "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации".

Диетотерапия при лечении туберкулеза

Диетотерапия направлена на повышение защитных сил организма, стимуляцию репаративных процессов, нормализацию обменных нарушений, восстановление нарушенных функций и снижение гиперергических реакций.



Рекомендовано назначать на каждый килограмм массы тела:

- а) при режиме полного покоя — **147 кДж (35 ккал);**
- б) при режиме относительного покоя (лежание — 5—6 ч в течение дня) с небольшими прогулками — **167 кДж (40 ккал);**
- в) при тренировочном режиме (лежание 3,5 ч в течение дня, подвижные игры и трудовые процессы) —**188 кДж (45 ккал);**

Диетическая терапия больных туберкулезом/ Методические рекомендации МЗ РФ от 21.06.2006, № 2029-ВС- М.-25с.

Психотерапевтические методики

- позволяют повысить их адаптивные возможности;
- получить положительные изменения в поведении и готовность к сотрудничеству при борьбе с заболеванием, что особенно важно для получения хорошего эффекта при длительной химиотерапии.



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

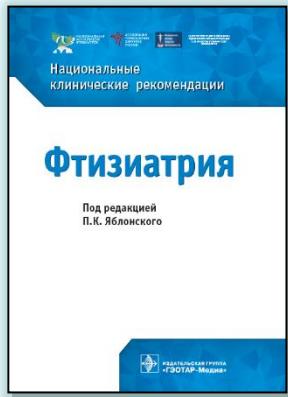


Задачами психолога являются:

- помочь пациенту в адаптации к условиям стационара;
- формирование уверенности в выздоровлении, доверия к действенности лекарственной терапии;
- формирование у пациента мотивации для активного сотрудничества с медицинским персоналом;
- уменьшение у пациента страха, тревоги и неопределенности, формирование ощущения контроля над происходящим;
- поддержание активной личностной позиции пациента в отношении
- собственного здоровья и лечения.

В фазе продолжения лечения целью психологической реабилитации является повышение стрессоустойчивости, профилактика преждевременного отрыва от терапии.

Национальные клинические рекомендации по Фтизиатрии



Сборник 11 рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза



Направления рекомендаций:

- этиологическая диагностика туберкулеза
- лечение туберкулеза с учетом лекарственной устойчивости микобактерий
- применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких
- диагностика и лечение туберкулеза костей и суставов

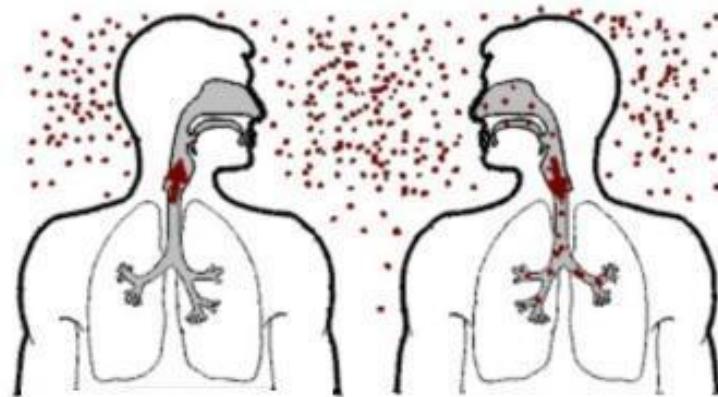
Мы можем достичнуть успеха при...



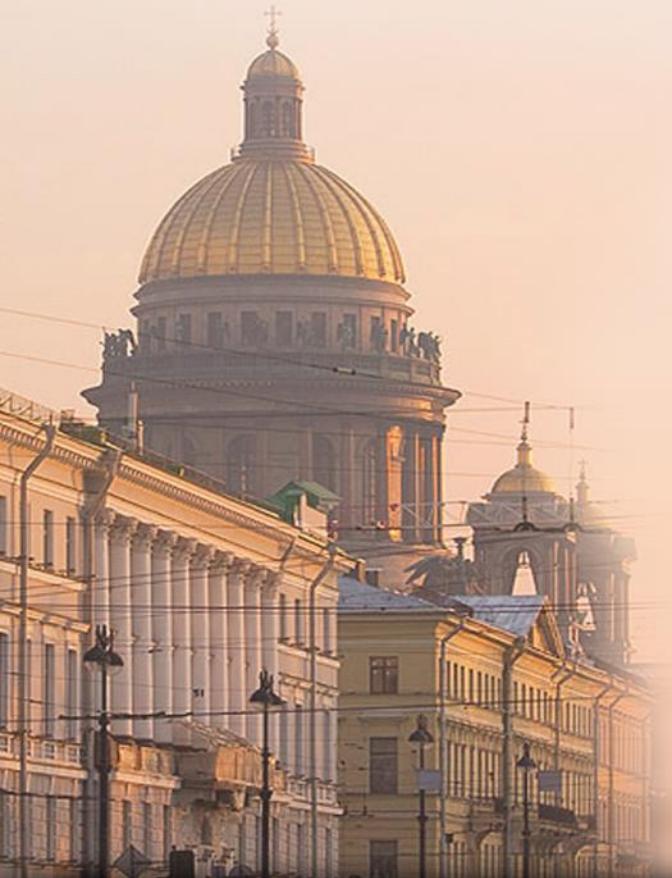
- соблюдении принципов химиотерапии;**
- своевременном применении хирургического лечения;**
- эффективном сотрудничестве между лечащими врачами, хирургами, анестезиологами и другим персоналом;**
- соблюдении принципов преемственности стационарного, санаторного и амбулаторного этапов терапии, пренебрегать составлением подробных выписок и поддержанием постоянной связи участкового врача-фтизиатра и врачей иных учреждений причастных к лечению пациента;**
- учете медицинских, психологических, бытовых и социальных особенностей пациента.**



**Перед нами одна задача –
вылечить больного
туберкулезом, а значит не дать
распространиться инфекции
далее...**



Благодарю за внимание!



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Вопросы для самоконтроля:

1. В какую схему химиотерапии должен быть включен препарат капреомицин?
2. Устойчивость к каким препаратам должна присутствовать при множественной лекарственной устойчивости МБТ?
3. Какие препараты применяются для лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ?
4. Сколько групп противотуберкулезных препаратов?
5. Какие новые противотуберкулезные препараты включены в рекомендации?
6. На сколько фаз разделен курс химиотерапии? Каково их назначение?



Вопросы для самоконтроля:

7. Какие принципы необходимо соблюдать при назначении лечения больного туберкулезом?
8. Причины низкой эффективности лечения туберкулеза?
9. Сроки назначения и задачи хирургического этапа лечения туберкулеза легких?
10. Привлечение каких специалистов необходимо при назначении новых противотуберкулезных препаратов?
11. Сколько фаз клинических исследований проводится при внедрении новых препаратов?
12. Сколько степеней токсичности выделяют при оценке нежелательных побочных реакций?
13. Какие задачи стоят перед психологом при ведении пациента с туберкулезом?
14. Основные виды гигиено-диетического режима? Основные требования к питанию больного туберкулезом?

