



# **Лечение туберкулеза.**

М.В.Павлова

# *Лечение должно быть комплексным*

- Направленным
  - *на возбудителя*
  - *Очаг поражения*
  - *Общую реактивность организма*
- Индивидуальный выбор этиотропных, патогенетических, симптоматических средств
- Интенсивность и оптимальность лечебных комплексов
- Этапность лечения с использованием интенсивных нагрузок в стационаре, санатории и амбулаторно

# **Методы лечения больных туберкулезом в современном стационаре , санатории :**

- 1) лечебное питание;**
- 2) этиотропная терапия;**
- 3) патогенетическая терапия;**
- 4) коллапсoterапия;**
- 4) хирургическое лечение.**

# **СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ**

**Оптимизация и восстановление микробиоценоза**

**Коррекция нарушенного гомеостаза**

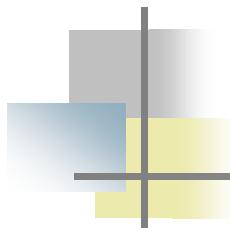
**Купирование симптомов болезни**

**Повышение качества и продолжительности жизни**

# Требования к лечебному питанию больных туберкулезом

## Высокая энергетическая ценность

- Сбалансированность по химическому составу и содержанию витаминов
- Повышение неспецифической и специфической резистентности организма
- Учет характера специфического процесса
- Нормализация местных защитных механизмов дыхательных путей (мукоцилиарный клиренс, фагоцитарная активность макрофагов)
- Гастро- и гепатопротективное действие
- Нормализация кишечной микрофлоры

- 
- **Химиотерапия** является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в применении лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект)

# Противотуберкулезные препараты подразделяют на основные и резервные:

- **Основные препараты:** (1 ряда)

- изониазид,
- рифампицин, рифабутин
- пиразинамид,
- этамбутол,
- стрептомицин

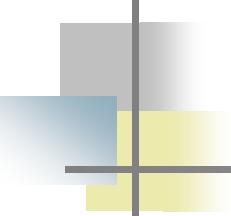
**Их назначают в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм.**

- **Резервные препараты:** (2 ряда)

- протионамид (этионамид),
- канамицин,
- амикацин,
- капреомицин,
- циклосерин,
- ПАСК,

■ Фторхинолоны, бедаквилин

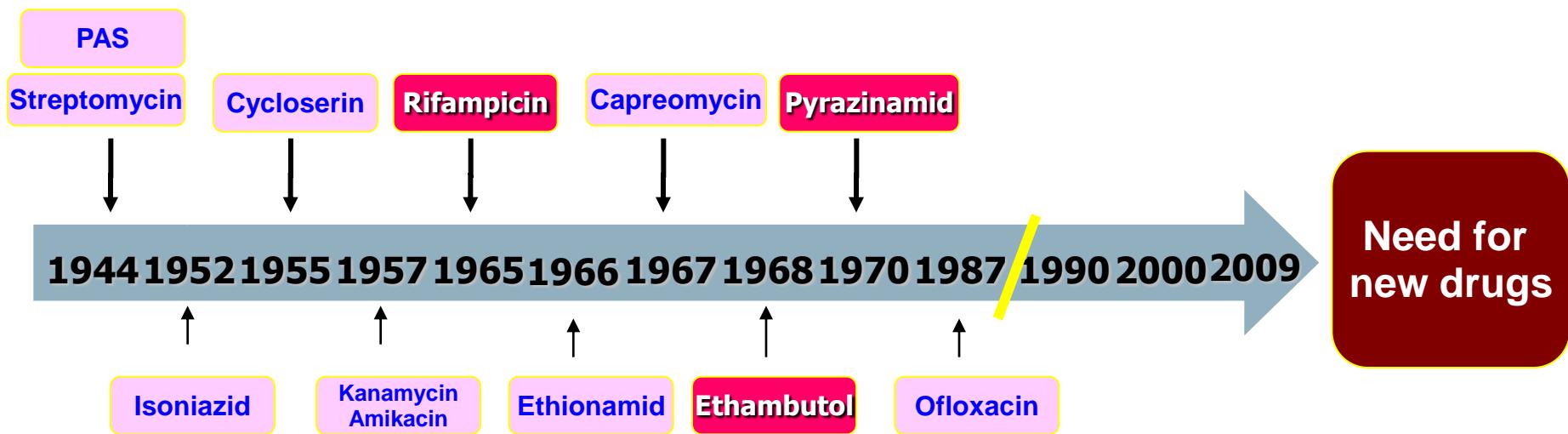
**Тиоуреидоиминометилпиримидиния перхлорат.**



# Противотуберкулезные препараты 3 ряда.

- **линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота,**
- **имипенем + циластатин, меропенем,** Антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) – наиболее изученный
- в лечении туберкулеза из всех препаратов третьего ряда. Доказано, что при назначении линезолида, макролидов, клофазимина, амоксициллина с клавулановой кислотой, карбапенема и изониазида в высокой дозе статистически достоверно влияет на эффективность лечения больных МЛУ-ТБ с ЛУ к офлоксацину только линезолид.
- **Макролиды**
- Азитромицин (сумамед)
- эритромицин
- кларитромицин

# Препараты для лечения туберкулеза



\***Amoxicillin clavunate, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Linezolid.....**

# Классификация противотуберкулезных препаратов по механизму действия

## нарушающие синтез компонентов клеточной стенки микобактерий

### синтез миколовых кислот

- изониазид
- этионамид

### синтез арабиногалактана

- этамбутол

### синтез пептидогликанов

- Циклосерин

## действующие на внутриклеточные компоненты микобактерий

### рибосомы (30S subunit)

- аминогликозиды (амикацин, капреомицин, канамицин, стрептомицин)

### хромосомы, ДНК-зивисимая РНК-полимераза

- рифамицины (рифамицин, рифабутин)

### хромосомы, ДНК-гираза

- фторхинолоны (ципро-, офло-, лево-, мокси-, спарфлоксацин)

### Нарушение синтеза фолиевой кислоты и абсорбции Fe2+

- ПАСК

# **Активность по отношению ко внутриклеточно расположенным микобактериям Н37Rv штамма**

( Rastogi N)

***R > Et = H > E > S > d-Cs***

***Clof = A > K = Cap***

***Spar > Ofl > Cip***

**Активность на модели генерализованного туберкулеза**  
**( Можокина Г.Н.)**

***Ofl > Cip > Lome***

# Изониазид

- Производное изоникотиновой кислоты
- Обладает бактерицидным действием
- Доза: 10мг/кг внутрь один раз в сутки

# Феназид

- Производное гидразида изоникотиновой кислоты, содержит двухвалентное железо и изониазид
- Меньшая токсичность по сравнению с изониазидом, блокада хелатного центра молекул железа
- Активен в отношении *M.tuberculosis*
- Доза: 0,25 г дважды в сутки

# Рифампицин

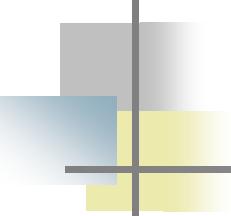
- Продукт биосинтеза мучнистого гриба, обладает широким спектром действия
- Действует на внеклеточные и внутриклеточные МБТ, подавляет синтез ДНК локализованных в рибосомах МБТ
- Доза: 8-10 мг/кг внутрь один раз в сутки (максимальная доза 600мг, внутривенно, внутримышечно),

# Стрептомицин

- Оказывает влияние на ферментные системы МБТ, угнетает обменные процессы, тормозит рост микроорганизмов вне клеточной МБТ
- Активен в отношении M.tuberculosis
- Доза: 15мг/кг (1000 мг в сутки)

# Пиразинамид

- Продукты метаболизма пиразинамида, накапливаясь, сдвигают pH в кислую сторону, нарушая тем самым многие метаболические процессы микобактериальной клетки (синтез белка, углеводов). Т.е. активен в кислой среде (инфилтраты, казеоз, туберкуломы, лимфатические узлы). Поэтому при МЛУ рекомендуют использование в течение всего курса ХТ.
- Суточная доза 1,5-2,0г.
- Действует как на внутри-, так и внеклеточные формы МБТ. Наиболее эффективен в отношении последних.
- В печени метаболизируется в пиразиноиковую кислоту, которая выводится почками.



# Этамбутол

- 2,2(этилдиимино)-ди-1-бутанол дигидрохлорид
- ингибирует арабинозилтрансферазу ,нарушает синтез арабиногалактана –компоненты клеточной стенки МБТ
- Хорошо всасывается
- Доза-30мг/сутки (1200-1600)
- Контроль за остротой зрения, цветоощущением,рефракцией

# АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **Бактерицидное действие на микобактерии**
- **Действуют на внеклеточные формы, плохо проникают в макрофаги. Используют в начальной фазе лечения (при МЛУ ТБ в течение 6-8 мес.)**
- **Перекрестная устойчивость**
- **Выводятся почками**

# Канамицин

**Аминогликозид:**

- Подавляет синтез белков микобактериальной клетки
- **Бактерицидное средство**
- **Доза:** 1гр.вм/вв (15-20мг/кг)
- **Перекрестная устойчивость к S**
- **Высокий процент перекрестной устойчивости с Am**
- **Подбор дозы при почечной недостаточности**



# Амикацин

## Аминогликозид:

- Подавляет синтез белков микобактериальной клетки
- **Бактерицидное средство**
- **Доза:** 1гр.вм/вв (15-20мг/кг)
- **Перекрестная устойчивость к S**
- **Высокий процент перекрестной устойчивости с К**
- **Подбор дозы при почечной недостаточности**



# Капреомицин

## Полипептид:

- Сходный с аминогликозидом
- Бактерицидное средство
- Доза: 1гр.вм/вв (15-20мг/кг)
- Низкая вероятность перекрестной устойчивости с аминогликозидами
- Подбор дозы при почечной недостаточности

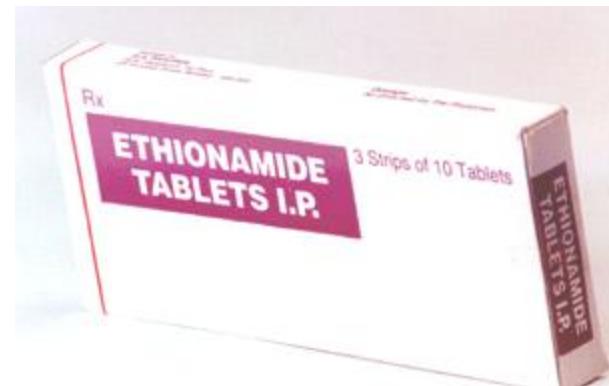


# Тиамиды (этинамид и протионамид)

- метаболизируются в печени с образованием сульфоксида и метилового производного тиамидов. Сульфоксид, возможно, сохраняет некоторую противотуберкулезную активность
- По механизму действия близки к изониазиду
- При в/в введении вызывает флебиты
- При длительном приеме накапливается в слизистой бронхов (концентрация в 2 раза выше максимальной концентрации в крови)
- Очень небольшое количество этионамида выводится с мочей (до 1%)
- Введение per rectum позволяет создать концентрацию в крови, составляющую только 50% от перорального введения

# Этионамид

- Дериват изоникотиновой кислоты
- Бактериостатическое средство
- *Доза: 500-1000 внутрь, доза на 2-3 приема (12,5мг на кг массы тела)*
- Полная перекрестная устойчивость Протионамидом
- Усваивается печенью
- Параллельное назначение витамина В6



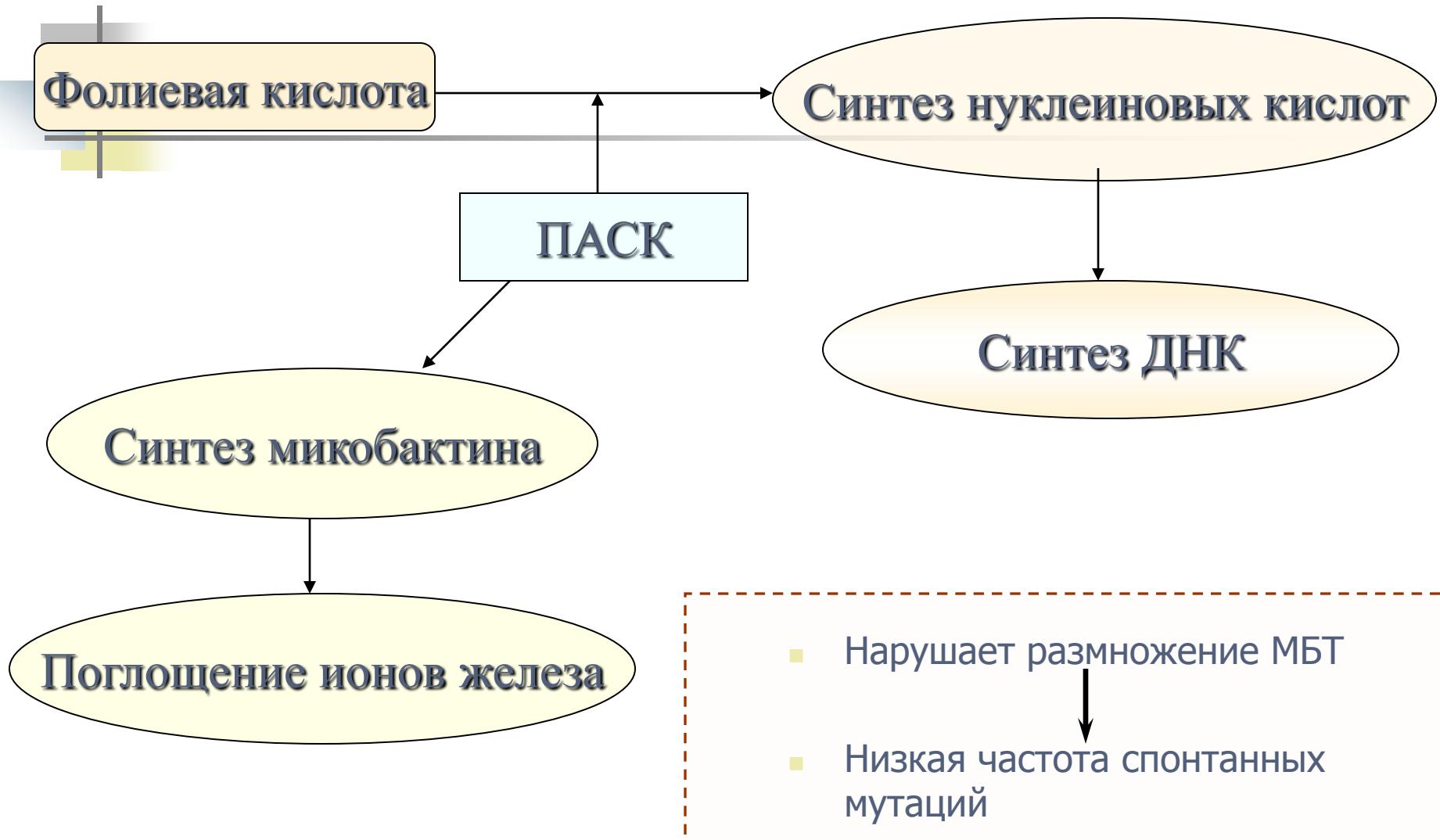
# Протионамид

- **Дериват изоникотиновой кислоты**
- **Бактериостатическое средство**
- **Доза: 500-1000 внутрь, доза на 2-3 приема (12,5мг на кг массы тела)**
- **Полная перекрестная устойчивость Этионамидом**
- **Усваивается печенью**
- **Параллельное назначение витамина В6**

# Парааминосалициловая кислота

- **Бактериостатическое средство**
- **Гранулы замедленного высвобождения**
- **Доза: 4гр. Внутрь 2 или 3 раза в день**
- **Метаболизируется печенью, выводится почками**
- **Принимать вместе с кислой пищей или напитками.**

# ПАСК. Механизм действия



# ПАСК

## Клиническая фармакология

- Образование токсических метаболитов (мета-аминофенолов) в условиях кислой среды желудка
- Короткий период жизни свободной формы ПАСК в плазме крови (около 1ч.)
- 95-98% связывается с белками крови.
- Пик концентрации – через 6 ч. и быстро снижается (дробный прием препарата)
- 80% выводится почками. 50% ацетилируется в печени

# Пиразинамид

Продукты метаболизма пиразинамида, накапливаясь, сдвигают pH в кислую сторону, нарушая тем самым многие метаболические процессы микобактериальной клетки (синтез белка, углеводов). Т.е. активен в кислой среде (инфилтраты, казеоз, туберкуломы, лимфатические узлы). Поэтому при МЛУ рекомендуют использование в течение всего курса ХТ.

- Действует как на внутри-, так и внеклеточные формы МБТ. Наиболее эффективен в отношении последних.
- В печени метаболизируется в пиразиноиковую кислоту, которая выводится почками.

# Циклосерин

- **Разновидность аланина:**

- Интерферирует с клеточно-пристеночным синтезом протеогликанов
- **Бактериостатическое средство**
- **Доза:** 500-1000 внутрь, доза на 2-3 приема (12,5мг на кг массы тела)

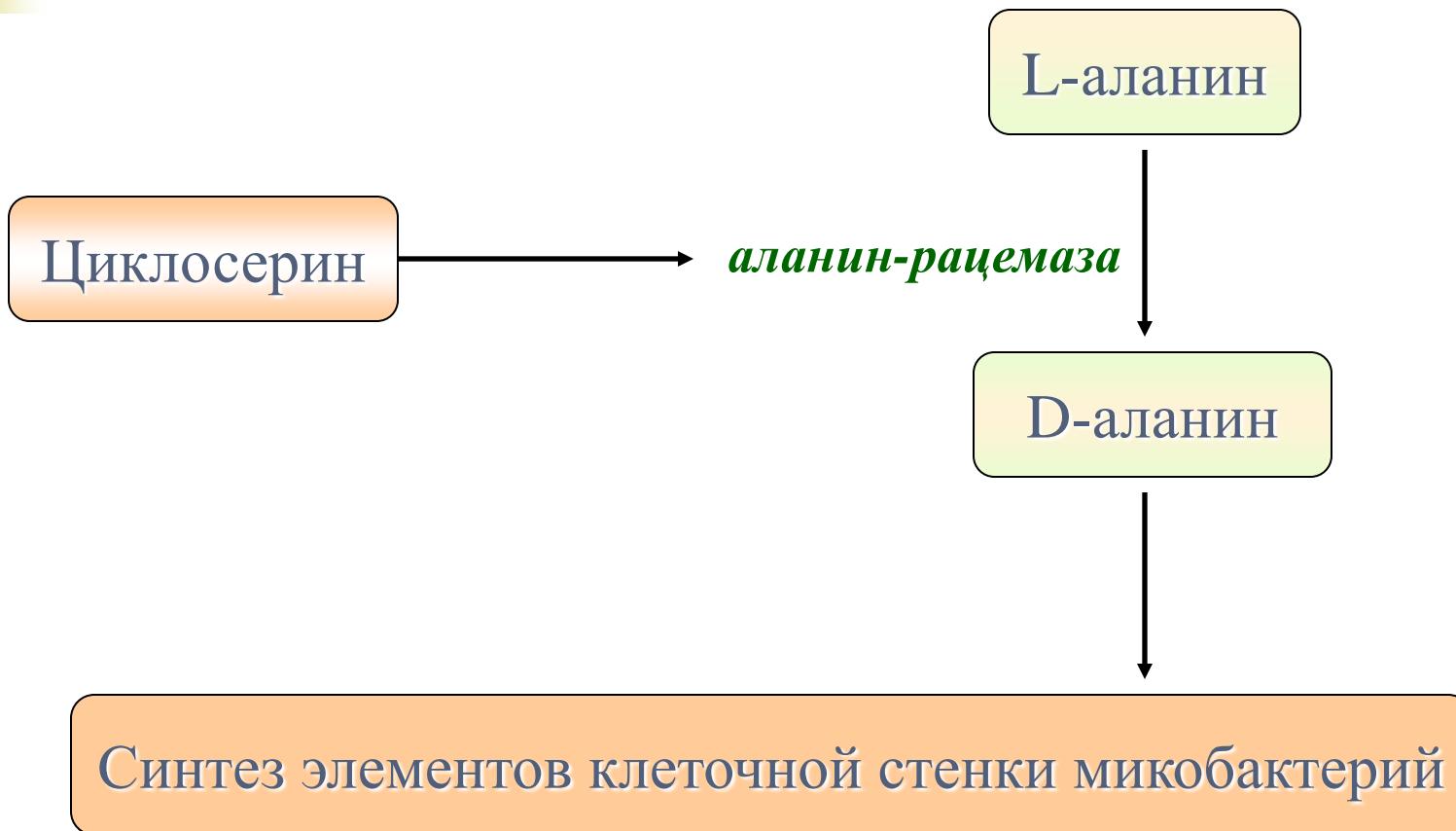
- **Выводится почками**
- **Эффективное проникновение в ЦНС**
- **Параллельное назначение витамина В6, глютаминовой кислоты**



# Циклосерин

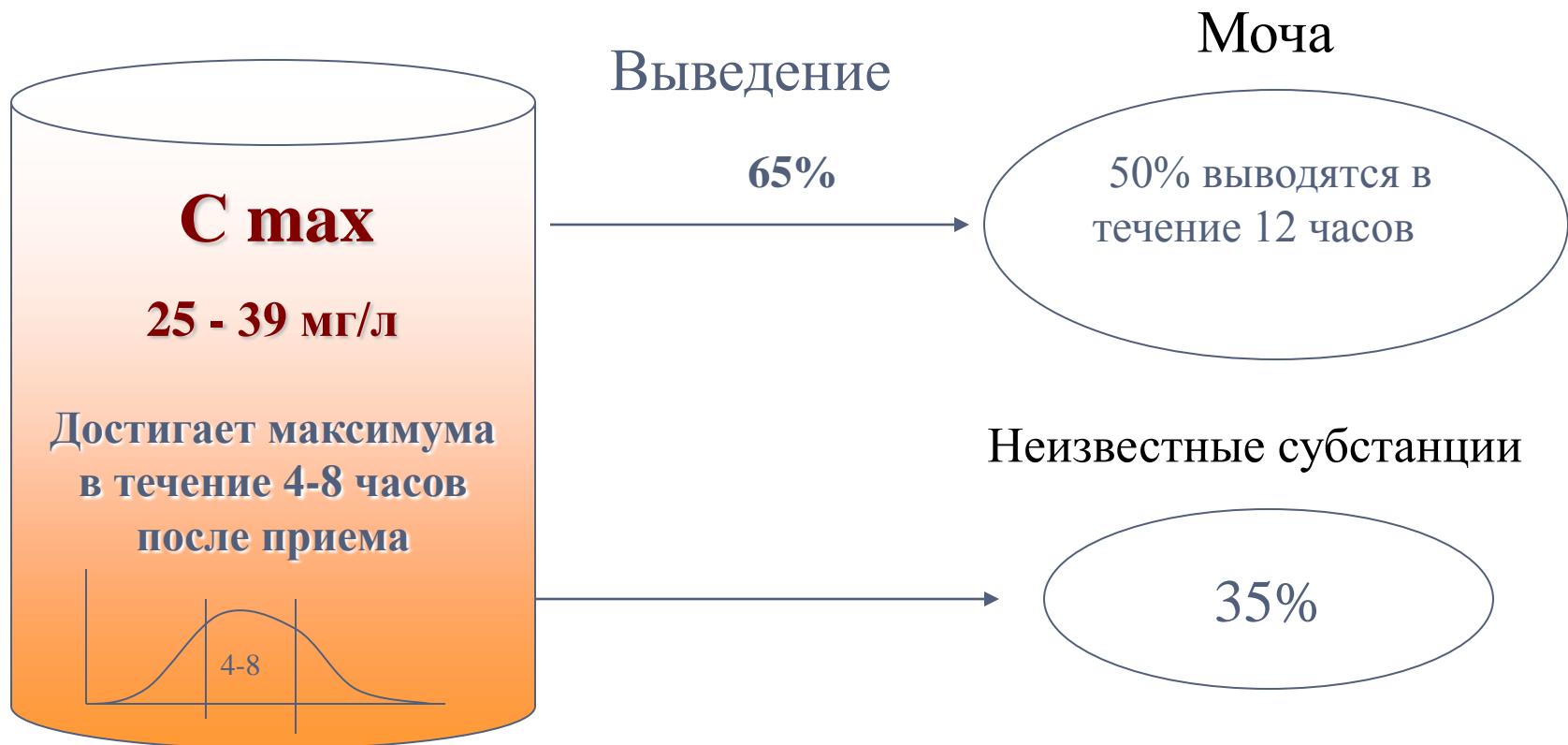
– аналог аминокислоты

аланин



# Циклосерин

Терапевтическая широта – 5 мг/л  
(токсические реакции начинаются при  $C_{max} > 30$  мг/л)



# Активность фторхинолонов в отношении *M.tuberculosis*

***Moxi = Gati > Levo > Ofl = Cip***

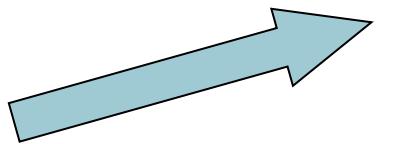
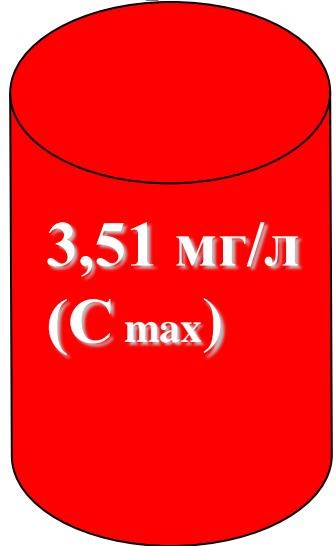
- Хорошо проникают в ткани и фагоцитирующие клетки
- Концентрация препаратов в **полиморфноядерных клетках в 4-8 раз выше плазменной**
- Содержание **в альвеолярных макрофагах превышает содержание в плазме в 20 раз**

# Офлоксацин

## Проникновение в ткани и жидкости легких при приеме 400 мг x 2 р в день

Концентрация

в крови



+++ бронхиальный секрет



++++ мокрота



++++ ткань легкого

Примечание: +++ 50-100%

++++ 100-400% от концентрации в крови

# Левофлоксацин

## Фторхинолон:

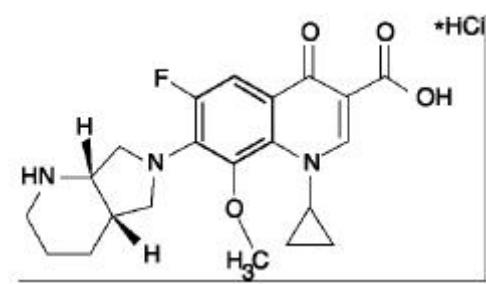
- Ингибирует ДНК-токоизомеразы
- Бактерицидное средство
- Доза: 500мг внутрь 1 раз в день (максимальная доза 1000мг)
- Перекрестная устойчивость между фторхинолонами высока
- Подбор дозы при почечной недостаточности



# Моксифлоксацин

- Фторхинолон:

- Ингибитирует ДНК-токоизомеразы
- Бактерицидное средство
- Доза: 400 внутрь один раз в сутки
- Может быть более активным, чем фторхинолоны раннего поколения
- Может быть эффективным против некоторых штаммов, устойчивых к OfI
- Подбор дозы при почечной недостаточности



# Амоксициллин-клавулановая кислота

- Ингибитор бета-лактамазы
- Бактерицидный *in vitro*
- Доза: 625/375мг, прием внутрь два раза в день
- Противопоказание: аллергия на пенициллин



# Кларитромицин

• макролид

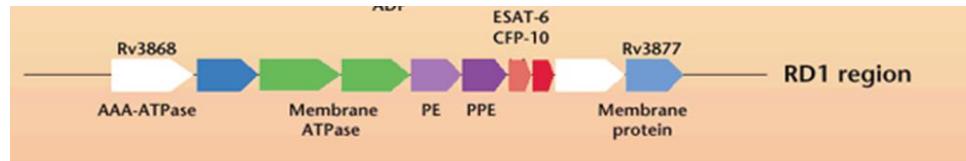
- Усиливает эффект противотуберкулезных препаратов
- Доза: 500мг внутрь один раз в сутки (максимальная доза 1000мг)

# Клофазимин

- Производное феназина
- Активен *in vitro* в отношении *M.tuberculosis*
- Доза: 5мг/кг (200-300мг в сутки)

# 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 (бедаквилин)**, **бензотиазины (BTZ-043 и РВТЗ-169)** и **имидаzapиридинамид (Q-800)**



# 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.

## Эффективность использования линезолида

Пролечено 49 пациентов туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

- Преобладали пациенты с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом ШЛУ МБТ
- Прекращение бактериовыделения зарегистрировано у пациентов получавших линезолид к 6 месяцам в 62.5% , в контроле – 36.0%.( $p>0.05$ ) .
- хирургическое лечение проведено у 10 и 3 соответственно ,что позволило социально реабилитировать пациентов.



www.apteka.hk

узнать

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

Использование бедаквиллина в  
лечении туберкулеза с  
множественной лекарственной  
устойчивостью

Временное руководство

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ФТИЗИАТРОВ

Клинические рекомендации по  
диагностике и лечению туберкулеза  
органов дыхания у взрослых

(Коды по МКБ: A15-A16, A19 часть)

# Сиртуро (Sirturo®) (бедаквиллин)

Регистрационный регистрационный номер: ЛП-002281., компания Генериум



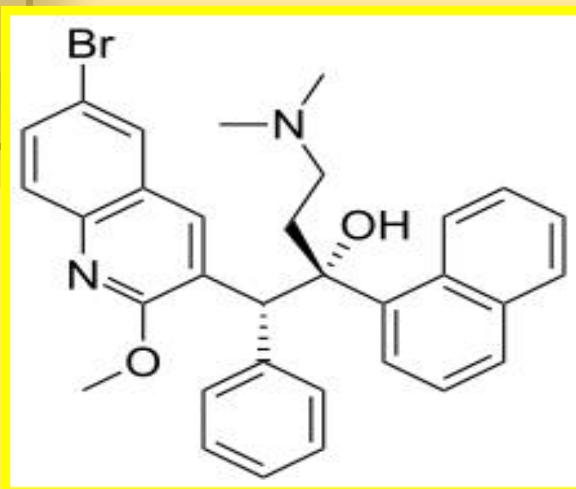
**Проведена III фаза клинических  
исследований.  
К 72 неделе (18 месяцев)  
Конверсия мокроты на фоне приема  
бедаквилина составила 71,2% и 56,1%  
(в группе контроля) ( $p=0,069$ )  
(Временное руководство ВОЗ, 2013)**

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

**Режим терапии туберкулеза с  
множественной и широкой лекарственной  
устойчивостью МБТ  
Не может быть применен у детей.  
Планируется проведение клинических  
исследований у детей и подростков.**

Diacon et al. n engl j med 360;23 4 июня, 2009 г.  
[http://www.roftb.ru/news/news\\_4.html](http://www.roftb.ru/news/news_4.html)

## БЕДАКВИЛИН



Бедаквилин оказывает бактерицидное действие, (воздействует на аденоzin5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий). ингибируя протонную помпу АТФ-синтазы, нарушает процесс клеточного дыхания, что приводит к гибели бактерии. Не имеет перекрестной резистентности с другими ПТП в связи с уникальным механизмом действия

- Пролечено 89 пациентов туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.(28- бедаквилин; 61-контрольная гр.)
- Преобладали пациенты с инфильтративным,диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ
- Прекращение бактериовыделения зарегистрировано у пациентов получавших бедаквилин к 6 месяцам в 71.4%(20) , в контроле – 49.2%(30).(p>0.05)

# ПЕРХЛОЗОН

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

«Перхлозон» (перхлорат 4-тиоуреидоминометилпиридина)

- 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

# Этапы исследования препарата перхлозон

Скрининг более 1000 соединений на противотуберкулезную активность

1978 – 1988  
СПб НИИФ

## 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)

1990 – 2006  
СПб НИИФ

## Клинические исследования I фаза

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

2009 ГНИЦ  
профилактической  
медицины  
ГНЦ институт  
имmunологии

## Клинические исследования II – III фаза

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

2010 -2012  
СПб НИИФ  
НИИТ

2014 -

# Применение Перхлозона

## *Рекомендации СПБ НИИФ*

Суточная доза – 9,5-12,5 мг/кг

Прием  
препарата в 1-2 раза в день

**Рекомендации по массе тела:  
от 50 кг- 80 кг - 800-1000 мг/ сутки;  
более 80 и более – не более 1200мг/ сутки.**

### **III этап – представление результатов исследования профессиональному сообществу**

**ВПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ МАТЕРИАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПЕРХЛОЗОНУ НА МЕЖДУНАРОДНОЙ РАЗРАБОТАНЫ И ВНЕДРЕНЫ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ»**

<http://www.spbniif.ru/publication/klinrec201301.pdf>

Опубликованы методические рекомендации (2014 г.)  
«ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ПЕРХЛОЗОН® В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ»

**Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с.**

**ПРЕПАРАТ ПЕРХЛОЗОН С 2015 ГОДА ВХОДИТ В СПИСОК ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЖНВП) И ПРЕДСТАВЛЕН В ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТОБ С МЛУ И ШЛУ М 2015.**



New anti-TB drug:  
first clinical experience of  
Perchlozone use

Maria Pavlova, Anna Starshinova



Национальная Ассоциация Фтизиатров

Клинические рекомендации по  
диагностике и лечению туберкулеза  
органов дыхания у взрослых

Издан по МКБ: A13-A16, A19 часть



# Механизм действия (профессор Д. Томас)

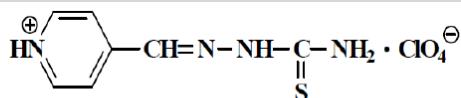
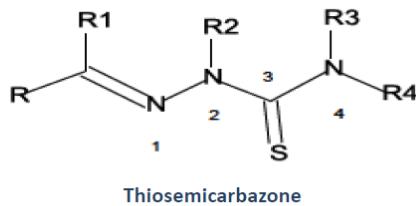
(Национальный Университет Сингапура)

III конгресс НАФ (2014)

Mechanism of action / molecular target of Perchlozone is unknown



PCZ is a Thiosemicarbazone



## Summary



- Perchlozone is a new thiosemicarbazone approved for tuberculosis
- **Perchlozone is a prodrug activated by EthA and has HadABC / cell wall synthesis as its major target**

Перхлозон переводится из про-лекарства в активную форму ферментом моно-оксигеназой и действует на микобактерии туберкулеза путем вмешательства в синтез клеточной стенки микроорганизма, бактериостатическое действие, с подавлением диаминоксидазы, и образованием соединений с микроэлементами меди, входящими в состав МБТ.

# Препарат ПЕРХЛОЗОН (перхлорат 4-тиоуреидоиминометилпиридиния) зарегистрирован и рекомендован к применению



Регистрационное  
удостоверение ЛП-001899 от  
09.11.2012



# Основные характеристики

(По данным доклинических и клинических испытаний)

**Высокоэффективен** в отношении лекарственно устойчивых форм ТБ (МЛУ ТБ)

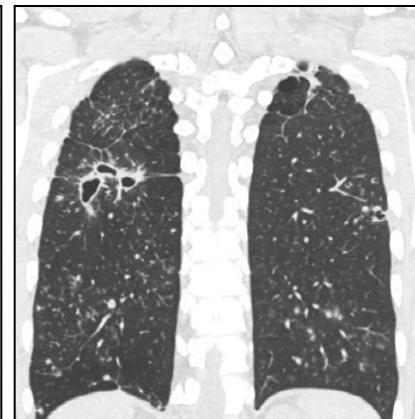
- **Малотоксичен** не оказывает значимого влияния на основные биохимические и физиологические характеристики организма
- **Удобен для пациента** (принимать 1 раз в день)
- **Сокращает сроки пребывания** пациента в стационаре, таким образом, снижаются общие затраты на лечение

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА **ПЕРХЛОЗОН®**

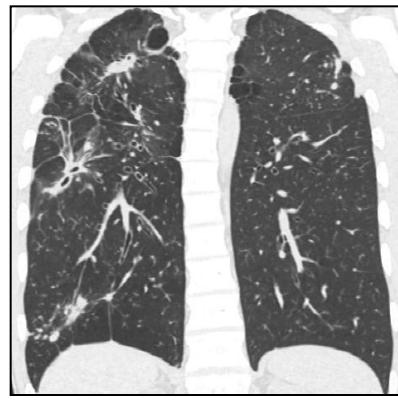
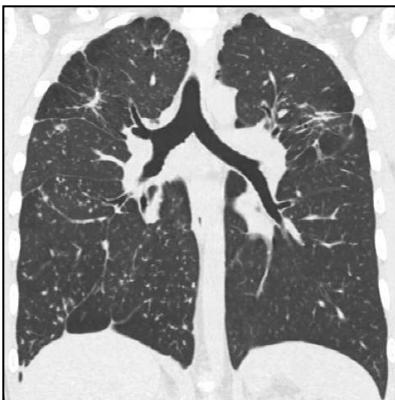
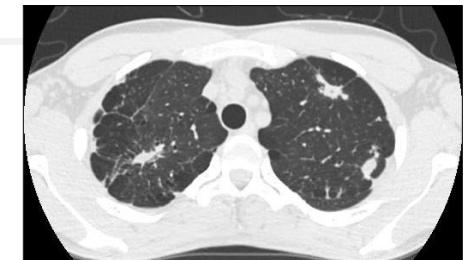
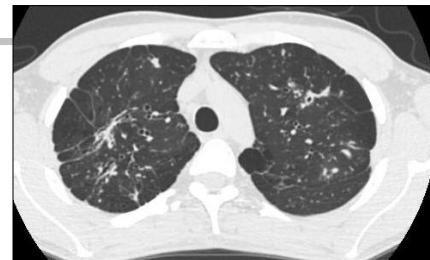
- туберкулез легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

# Рентгенограмма и КТ больного Н. до начала лечения перхлозоном (лу МБТ: S H R E Ea

)



# КТ больного Н. после 3-месячного курса лечения перхлозоном



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

**Skripconoka V et al. Eur Respir J. 2013 Jun;41(6):1393–400**

# Основные неоспоримые принципы химиотерапии

1. Своевременное назначение терапии
2. Комбинированная химиотерапия с использование 4-5 ПТП
3. Непрерывность химиотерапии
4. Контролируемость лечения
5. Преемственность
6. Учет реактивности организма, сопутствующих заболеваний
7. Использование патогенетических средств

# Рациональная химиотерапия туберкулеза должна учитывать:

фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств

- ❖ вопросы лекарственного взаимодействия *in vivo*
- ❖ оптимальные режимы дозирования и кратности введения ЛС
- ❖ четкие и обоснованные показания к отмене препаратов в случае возникновения нежелательных явлений

# «Режим химиотерапии»

- выбор противотуберкулезных препаратов, наиболее рациональной комбинации , обеспечивающих максимальный терапевтический эффект;
- – применение оптимальной терапевтической дозы препаратов;
- – использование наиболее рационального метода ведения препарата( per os, в/м, в/в, в ингаляциях, лимфотропным, эндобронхиальным методами, ректально;
- – прием суточной дозы однократно или дробно.
- – проведение лечения препаратами с учетом эффективности лечения в сроки(пр. №109) и по продолжительности химиотерапии, обеспечивающей стойкое заживление туберкулезного процесса

# **Химиотерапия состоит из двух фаз .**

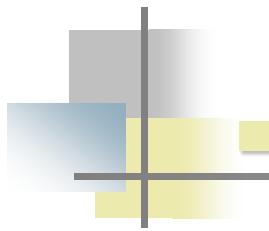
- Фаза интенсивной терапии направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах. аза интенсивной терапии.
- Фаза продолжения терапии направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей больного.

## **Первый (I) режим химиотерапии**

назначают впервые выявленным больным с бактериовыделением и/или распространенным либо осложненным поражением различных органов.

- *Детям и подросткам в фазе продолжения лечения назначают в течение 6 мес. изониазид и рифампицин или изониазид, пиразинамид и этамбутол ежедневно или в интермиттирующем режиме (3 раза в неделю).*
- *Фаза продолжения может быть увеличена до 9 месяцев у детей и подростков с генерализованным туберкулезом, туберкулезным менингитом, при сохраняющейся более 6 месяцев деструкции легочной ткани без бактериовыделения, а также у детей в возрасте до 3 лет включительно. Эти больные в фазе продолжения могут получать 3 препарата: изониазид, рифампицин и пиразинамид или этамбутол.*

- Интенсивная фаза
- 60 сут. Доз-впервые выявленным больным
- 90-доз- после прерывания курса
- Рецидив
- Прогрессирующие процессы



## **Второй режим химиотерапии**

назначают при установленной ЛУ к изониазиду и др ПТП ,кроме рифампицина.

- Назначают 5 ПТП ,с включением рифампицина,пиразинамида,аминогликозиды и левофлоксацина, в интенсивной фазе прием 90 доз. Через 3 месяца от начала фазы интенсивной терапии вопрос о переходе ко второму этапу лечения решает ВК на основании данных клинико-рентгенологического и микробиологического исследования.

## **Третий (III) режим химиотерапии**

назначают впервые выявленным больным без бактериовыделения, с малыми (ограниченными) и неосложненными формами туберкулеза.

- *У детей при замедленной положительной клинико-рентгенологической динамике процесса интенсивную фазу лечения можно продлить на 1 месяц.*
- *При положительной клинико-рентгенологической динамике и отсутствии микобактерий туберкулеза по данным микроскопии мокроты переходят ко второму этапу лечения - фазе продолжения*

# Основные принципы лечения туберкулеза без бактериовыделения

- **Основные принципы лечения туберкулеза без бактериовыделения**
- *Интенсивная фаза химиотерапии*
- В фазе интенсивной терапии назначают четыре основных препарата:
  - изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол.
  - Рифабутин назначают вместо рифампицина при использовании в схеме антиретровирусного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.
  - Продолжительность интенсивной фазы терапии составляет:
    - 2 мес (не менее 60 суточных доз) — для больных впервые выявленным туберкулезом;
    - 3 мес (не менее 90 суточных доз) — для пациентов, прервавших терапию, с рецидивом и в случае повторного лечения туберкулеза.
  - При положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз химиотерапии переходят на фазу продолжения.

## *Фаза продолжения химиотерапии*

- В фазе продолжения терапии назначают два или три основных препарата с обязательным включением изониазида и рифампицина.
- В фазе продолжения терапии назначают:
  - два препарата первого ряда: изониазид, рифампицин на 4 мес (не менее 120 суточных доз) — для больных с впервые выявленным туберкулезом;
  - три препарата первого ряда: изониазид, рифампицин/пиразинамид,
  - этамбутол на 4–5 мес (не менее 120–150 суточных доз) — для пациентов, прервавших терапию, с рецидивом и в случае повторного лечения
  - туберкулеза.

- Фаза продолжения лечения при туберкулезе органов дыхания и внелегочном туберкулезе должна проводиться не менее 4 мес (120 доз),
- а при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе не менее 12 мес (360 доз).
- При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также при появлении бактериовыделения через 3 мес контролируемого лечения, необходимо повторить ТЛЧ МГМ и по его результатам принять решение о режиме терапии.



# NB!

- Для предотвращения лекарственной устойчивости при изменении режима ХТ добавлять не один, а два и более ПТП, к которым штаммы микобактерий еще чувствительны.

## **Четвертый (IV) режим химиотерапии**

назначают больным с выделением микобактерий, устойчивых к изониазиду и рифампицину одновременно.

- В фазе интенсивной терапии подросткам и взрослым назначают комбинацию как минимум из 6 противотуберкулезных препаратов, чувствительность к которым сохранена, например: препарат из группы фторхинолонов, канамицин/амикацин или капреомицин, пиразинамид, протионамид/этионамид и этамбутол. Назначение препаратов резервного ряда зависит от данных исследования лекарственной чувствительности выделяемых больным МБТ, причем необходимо также учитывать данные о лекарственной устойчивости микобактерий по региону.
- При положительной клинико-рентгенологической динамике и отрицательных результатах культурального исследования мокроты после 8 мес. химиотерапии переходят к фазе продолжения.
- У детей химиотерапию резервными препаратами проводят только под наблюдением специалистов федеральных научно-исследовательских институтов

# **Индивидуализированный режим**



**Назначается после получения результатов исследования лекарственной устойчивости МБТ к препаратам I и II ряда**

## **ПРИНЦИПЫ СОСТАВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ**

- 1. На основе спектра ЛУ МБТ**
- 2. С учетом результатов предыдущего лечения**
- 3. С учетом истории заболевания**
- 4. С учетом активности препаратов в отношении микобактерий туберкулеза, механизма действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики**
- 5. На основе данных «региональной» устойчивости**

# Принцип 1

*Совпадают ли результаты лечения с результатами определения чувствительности МБТ?*

- БК+              Лечение: **H R E Z**  
                          устойчивость: **H R S**
- Сохранена ли чувствительность к **E** и **Z**?

Варианты

Ответ

<u>1. БК (-), x-R (улучшение)</u>	<u>Вероятно да</u>
<u>2. БК (-), x-R (нет динамики)</u>	<u>Вероятно нет</u>
<u>3. БК (+), x-R (нет динамики)</u>	<u>Скорее всего нет</u>
<u>4. БК (+), x-R (отрицательная динамика)</u>	<u>Нет</u>

# Принцип 2:

**Использовался ли ранее препарат?**

**Имелся ли контакт с больным, получавшим эти препараты?**

- БК+                   Лечение: Н R E Z  
устойчивость: Н R S E K Cap Ofl
  
- Имеется ли «полная» устойчивость к K, Cap, Ofl?

**Варианты**

**Ответ**

- |   |                 |
|---|-----------------|
| <b>1. Не получал ранее, не было контакта</b>  | <b>возможно</b> |
| <b>нет</b>                                    |                 |
| <b>2. Контакт с больным, ранее получавшим</b> |                 |
| <b>данные препараты</b>                       | <b>Вероятно</b> |
| <b>да</b>                                     |                 |
| <b>3. Получал ранее</b>                       | <b>Да</b>       |

# **Способность предотвращать развитие ЛУ к изониазиду и рифампицину**

**H > S > R > E**

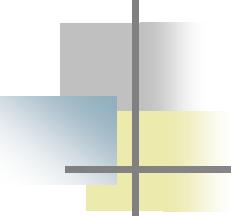
по действию на активно  
делящиеся клетки

**Z > R > H**

на МБТ в кислой среде и  
внутриклеточно

**R > H**

на «дремлющие»  
популяции МБТ



# Федеральные рекомендации

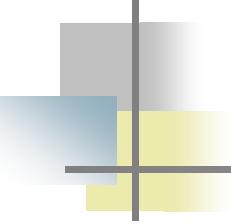
- В лечении больных МЛУ-ТБ применяются:– ПТП первого ряда, основные;– ПТП второго ряда, резервные;
- – препараты третьего ряда; (**другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза**) с дополнительной ЛУ МБТ к фторхинолонам
- при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ-ТБ из 5 эффективных препаратов

- **Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные): *пиразинамид, этамбутол*.** следует применять всегда; они более эффективны и лучше переносятся пациентами,
- не существует достоверных методов определения ЛУ возбудителя к пиразинамиду, что позволяет рекомендовать его применение в течение всего курса.
- Этамбутол используется при сохранении к нему чувствительности МБТ.
- Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах.
- Рифабутин не используется при ЛУ МБТ к рифампицину (высокая перекрестная ЛУ 82-94%).

- Инъекционные препараты -ключевой компонент режима лечения МЛУ-ТБ
- при ЛУ к канамицину или амикацину, следует применять капреомицин. При ЛУ к аминогликозидам и полипептиду – включается препараты, которые П ранее не получал или без их включения.
- При назначении стандартного режима лечения больного МЛУ-ТБ используется только капреомицин. (У пациентов с почечной недостаточностью и потерей слуха следует использовать капреомицин.) Побочные действия капреомицина аналогичны, но развиваются , гораздо реже.
- При значительном снижении клиренса креатинина дозы инъекционных препаратов должны быть подобраны в соответствии с рекомендациями. -

- Фторхинолоны включаются в режим химиотерапии больных МЛУ-ТБ всегда ( бактерицидное действие на МБТ).
- Левофлоксацин -эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксации.
- Спарфлоксацин может назначаться при устойчивости МБТ к офлоксации и сохранении ЛЧ к левофлоксации.
- Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК).
- В режимах МЛУ-ТБ рекомендуется применение левофлоксацина, при ЛУ к офлоксации и/или левофлоксации - моксифлоксацин.
- Левофлоксацин в дозе 1,0 используется при ЛУ МБТ к офлоксации или моксифлоксации и при включении бедаквиллина в режим химиотерапии.

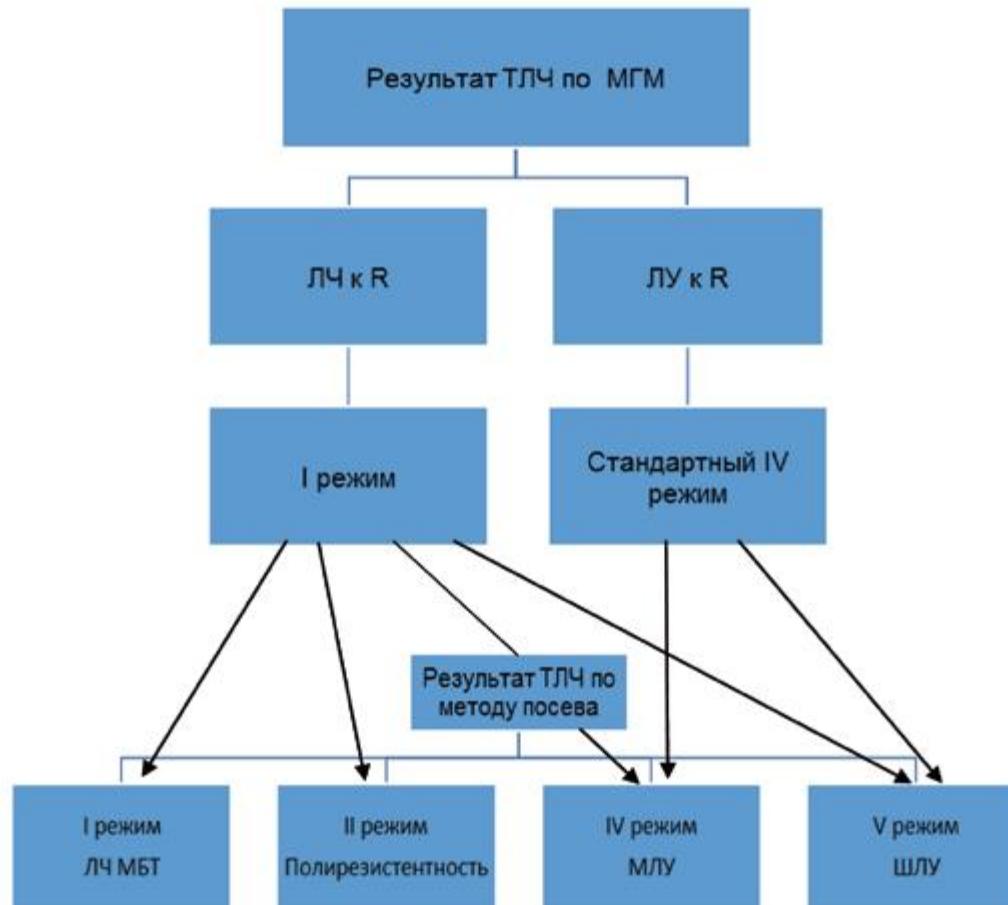
- Моксифлоксацин и спарфлоксацин наиболее часто приводят к удлинению интервала QT, чем левофлоксацин,
- спарфлоксацин обладает наибольшей фототоксичностью из группы фторхинолонов.
- Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу

- 
- **NB !** курс монотерапии фторхинолонами (ложной пневмонии )- развитие ЛУ МБТ за 10-14 дней и снижению эффективности лечения больных туберкулезом.
  - Монотерапия форхинолонами затрудняет диагностику туберкулеза, но распространение туберкулезной инфекции продолжается.
  - Необходимо ограниченное использование фторхинолонов в общей практике.

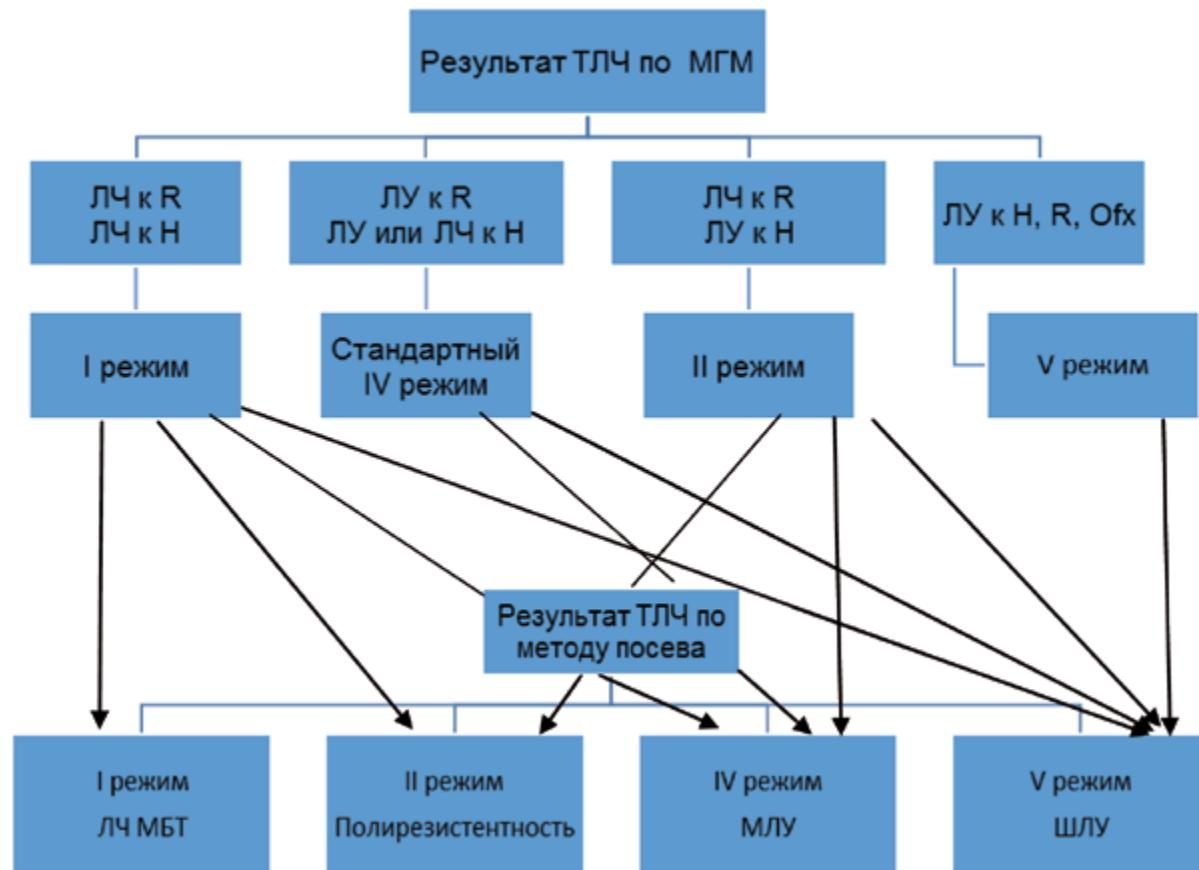
**При невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ-ТБ из 5 эффективных препаратов): линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.**

- Антибиотик класса оксазолидинонов (лиnezолид)
- Доказано, что при назначении линезолида, макролидов, клофазимина, амоксициллина с клавулановой кислотой, карбапенема и изониазида в высокой дозе достоверно влияет на эффективность лечения больных МЛУ-ТБ Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не рекомендуется к использованию у больных ВИЧ-инфекцией в связи с отсутствием информации.
- Имипенем + циластатин и меропенем назначены пациентам с ШЛУ-ТБ в самых крайних случаях при невозможности сформировать режим химиотерапии из 5 препаратов (включая линезолид).
- Препараты имипенем + циластатин и меропенем назначаются
- с обязательным включением в режим химиотерапии амоксициллина с клавулановой кислотой из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч.
-

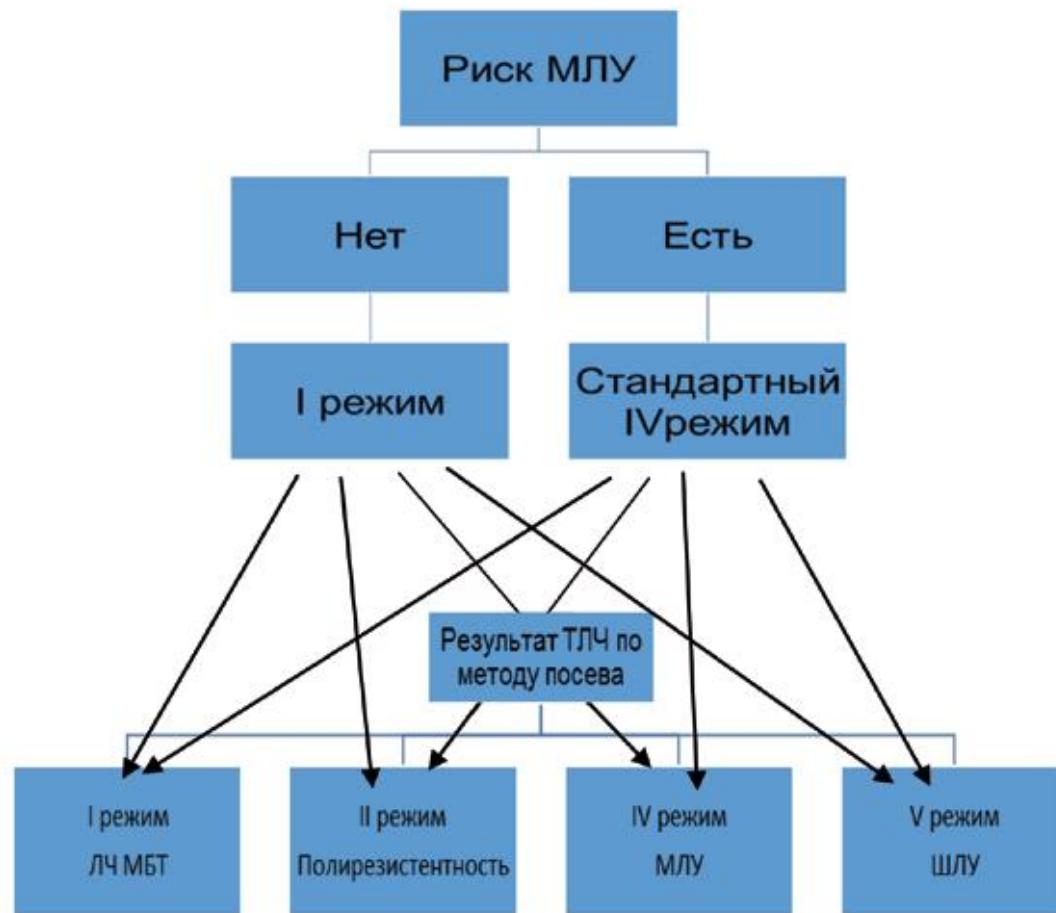
# Выбор режима химиотерапии на основании результата определения ЛЧ возбудителя МГМ к рифампицину



# Выбор режима химиотерапии на основании результата определения ЛЧ возбудителя МГМ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину

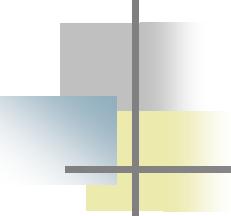


# Выбор режима химиотерапии на основании оценки риска МЛУ



# Режим Фазы курса химиотерапии

Режим	Интенсивная	Фаза продолжения
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq]* [Tpp]	12-18Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
V	8Cm Mfx [Lfx]**Z Cs/Trd PAS Bq* Lzd [E] [Pto/Eto] [Tpp] [Amx Imp Mp]	12-18Mfx [Lfx]** Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]



## Сокращения:

- Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин,
- Сm – капреомицин, Pto – протионамид, Eto – этионамид,
- Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин,
- Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота,
- 
- Вq – бедаквилин, Трр – тоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.
- Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Mp – меропенем,
- 
- \*Вq назначается на 6 месяцев
- \*\* левофлоксацин назначается в дозе 1,0

# Индивидуализированный IV режим

- назначается при известных данных культурального или МГМ определения ЛЧ/ЛУ МБТ к препаратам первого ряда
  - (изониазид, рифампицин, этамбутол) и препаратам второго ряда (канамицин/амикацин, офлоксацин).
- **IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из 5 эффективных препаратов**
- **IV режим химиотерапии обязательно должен включать левофлоксацин или моксифлоксацин или спарфлоксацин, пиразинамид**
- **Фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин) должны назначаться в суточной дозе утром однократно. Минимальная доза левофлоксацина – 0, 75.**

# **Критерии отмены инъекционных препаратов**

**3 отрицательных ответа на МБТ (культуральный  
метод, 1 раз в месяц) + положительная Rg  
динамика**

- 2. При сохранении лекарственной чувствительности  
к 4 ПТП**
- 3. Хирургическое вмешательство не планируется**
- 4. При отрицательной динамике – интенсивная фаза  
до 12 мес.**

# **КОРРЕКЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Препарат Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе**

Изониазид 300 мг однократно ежедневно или 900 мг 3 раза в неделю

- Рифампицин 600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
- Пиразинамид 25–35 мг/кг в день 3 раза в неделю
- Этамбутол 15–25 мг/кг в день 3 раза в неделю
- Офлоксацин 600–800 мг 3 раза в неделю
- Левофлоксацин 750–1000 мг 3 раза в неделю
- Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день
- Протионамид 250–500 мг в день
- Этионамид 250–500 мг в день
- \*Аминосалициловая кислота 4 г 2 раза в день
- Капреомицин 12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю\*\*
- Канамицин 12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю\*\*
- Амикацин 12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю\*\*
- \*Натриевая соль аминосалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью.
- \*\*Возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

▶ Программы, основывающие лечение на ТЛЧ

(индивидуализированная ХТ), должны предусматривать  
**повторное тестирование лекарственной  
чувствительности во всех случаях.**

▶ Выбор ПТП должен основываться на результатах ТЛЧ в  
последних из собранных образцов мокроты.

# Исходы лечения МЛУ туберкулеза

## Излечение

- *ВК (-) – 5 результатов в течение последних 12 месяцев*
- *Положительная клинико-рентгенологическая динамика*

2. *Лечение завершено*
3. *Летальный исход (умер во время курса терапии)*
4. *Лечение прервано (на 2 месяца и более)*
5. *Неудача лечения + результат посева мокроты за последние 12 месяцев*
  - *Не происходит негативации мокроты и нет клинико-рентгенологической динамики (положительной)*

# **Хирургическое лечение больных с МЛУ**

- Сохраняющееся бактериовыделение через 5-6 мес. адекватной ХТ и/или XDR ТВ
- Высокий риск неудачи лечения туберкулеза
- Осложнения туберкулеза: рецидивирующее кровохаркание, легочное кровотечение, пневмоторакс, эмпиема, бронхоплевральная фистула
- С диагностической целью (подозрение на рак легкого или сочетание рака и туберкулеза)

# Противопоказания к хирургическому лечению

- Распространенное двустороннее поражение легких
- ЖЕЛ < 50%, ОФВ1
- Выраженная легочно-сердечная недостаточность
- Истощение больного

# **Условия для хирургического лечения**

- **Больной получил адекватную ХТ по IV режиму**
- **Поражение легкого достаточно локализовано (сегмент, доля, легкое)**
- **Остающаяся легочная ткань относительно полноценна**
- **Функциональные показатели допускают планируемую потерю легочного объема**
- **Приемлемый риск хирургического лечения и наркоза**
- **Согласие больного на длительное противотуберкулезное лечение (12-18 мес.) в послеоперационном периоде**
- **Желательно достичь абациллирования до операции**
- **Перед операцией усилить ХТ 1-3 ПТП, которые ранее не применялись**

# Методы коллапсoterапии

- Искусственный пневмoperitoneum
- Искусственный пневмоторакс
- Клапанная бронхоблокация

# Коллапсoterапия

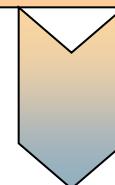
Клапанная бронхоблокация



Искусственный  
пневмоперитонеум



Лечебная гиповентиляция,  
ателектаз

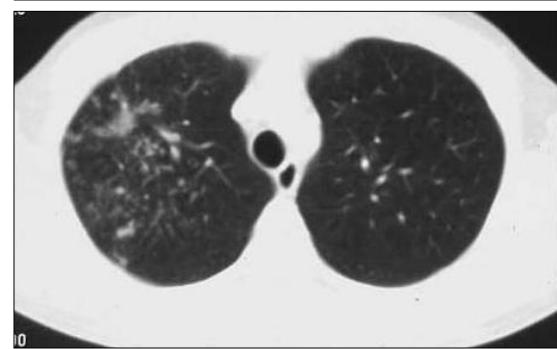
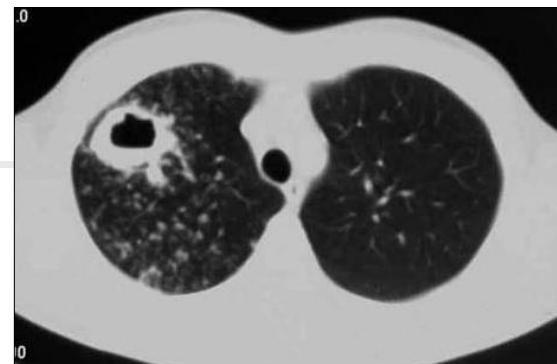
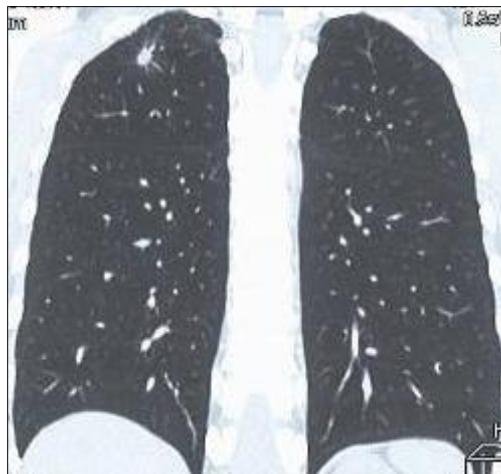
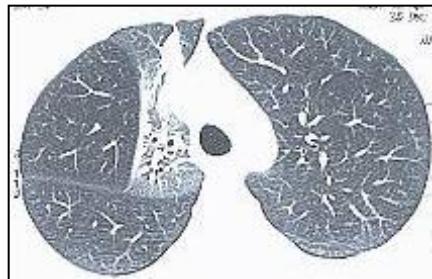
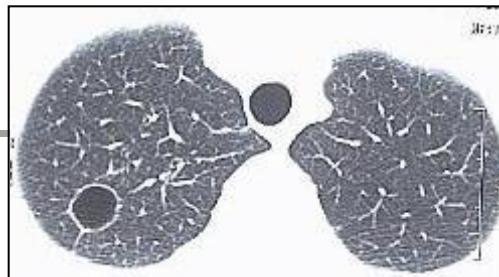


Закрытие полостей распада

# Клапанная бронхоблокация

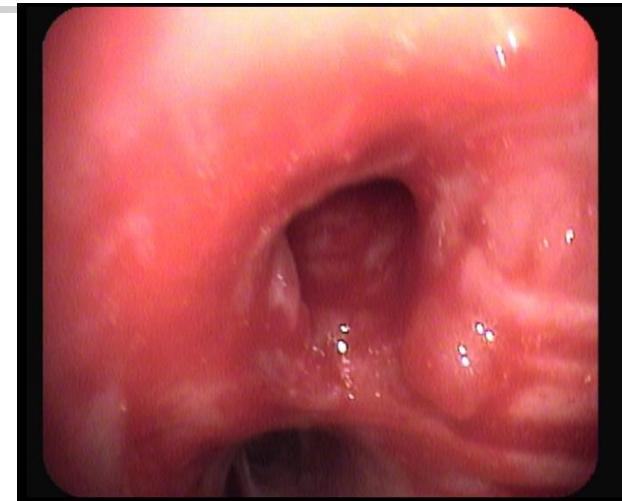
- **Данный метод основан на создании селективной гиповентиляции (вплоть до ателектаза) участка легкого с помощью установки в просвет бронха клапанного устройства с односторонней проходимостью.**
- **В Р.Ф. доступен и официально разрешен к применению клапан КБР производства ООО «Медланг», г.Барнаул**

# Коллапсoterапия (КББ)



# Осложнения клапанной бронхоблокации

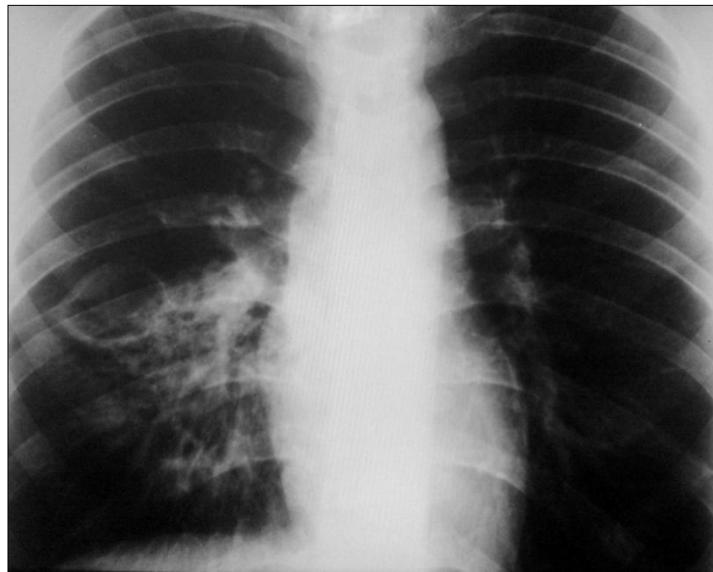
- Грануляции в месте стояния клапана n=2 (9,5%)
- Рубцовый стеноз бронха n=1 (4,7%)



По данным Якушенко Н.С.



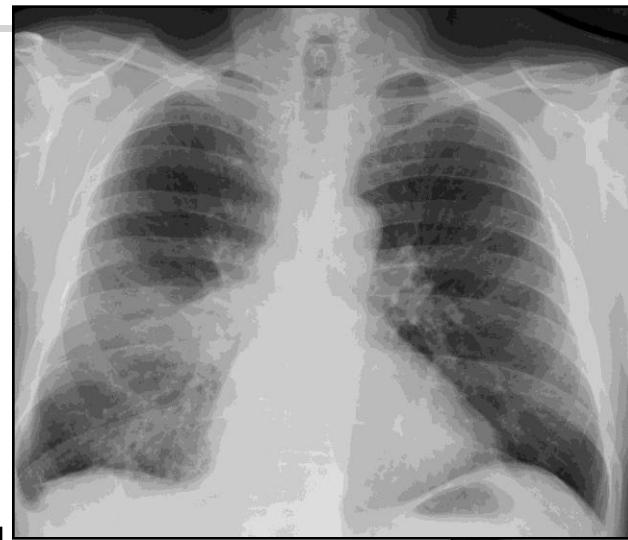
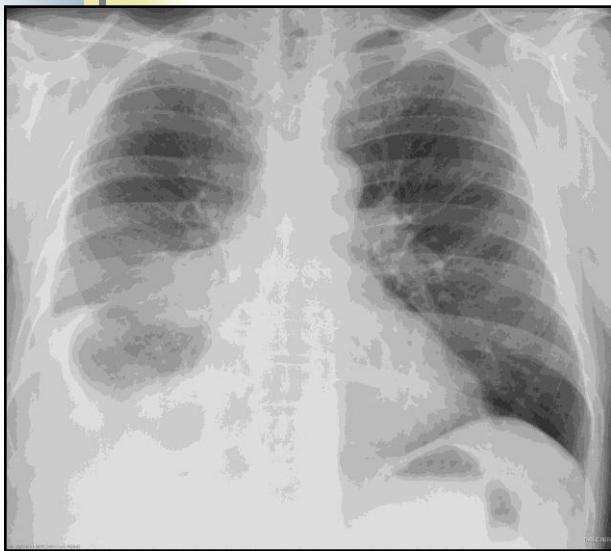
## Коллапсoterапия (КББ + ИПП)



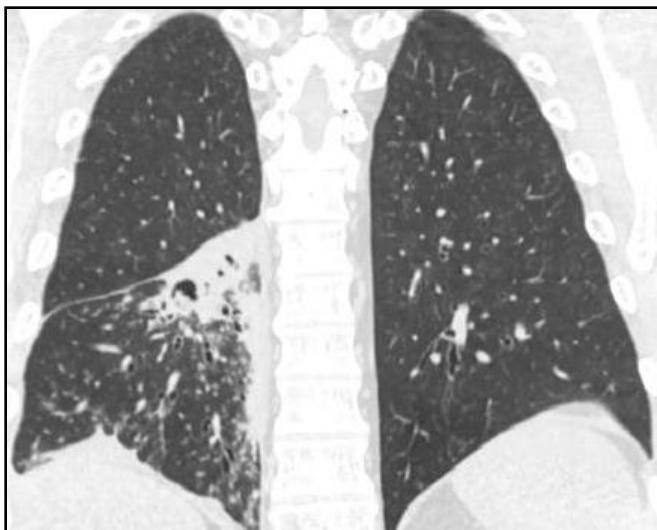
## Рентгенограммы пациента «К» 52 лет при поступлении

Ds: Инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения МБТ (+) МЛУ (H S R Z K). Осложн: Кровохарканье от 16.09.14.

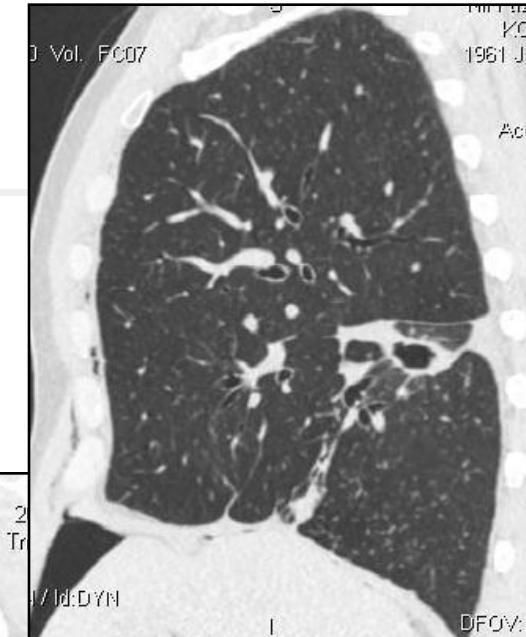
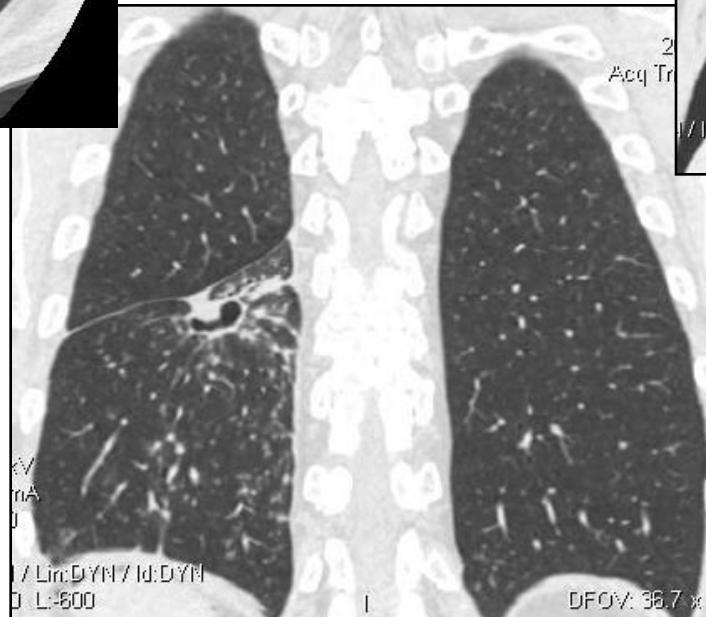
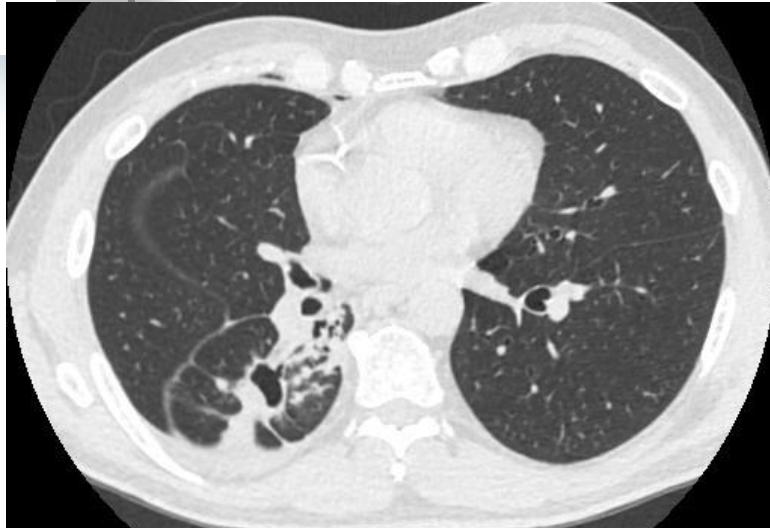
Правосторонний экссудативный плеврит от 23.08.13. Сопут.: Сахарный диабет 2 типа, средне-тяжелое течение, декомпенсированный. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсорная форма.



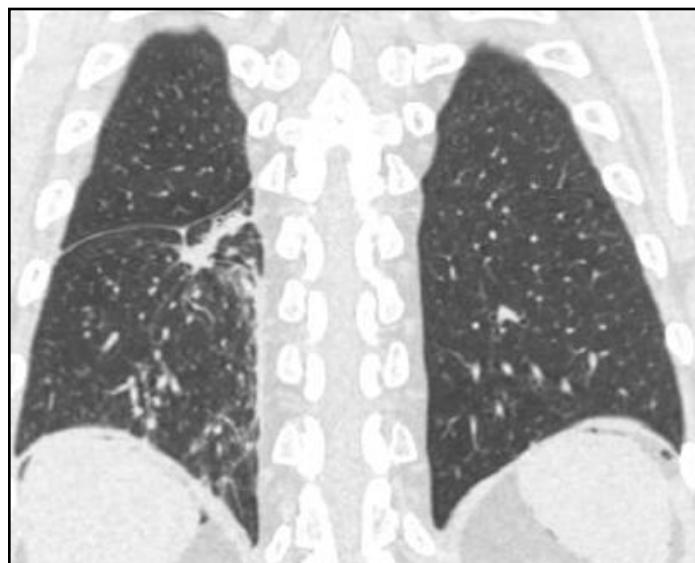
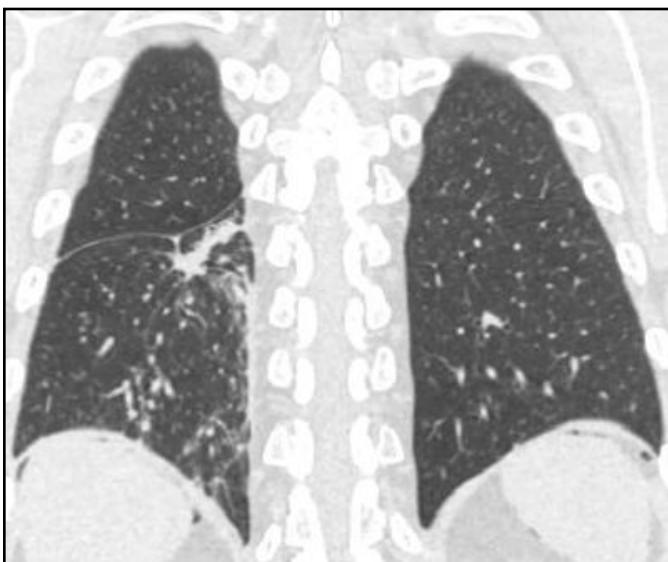
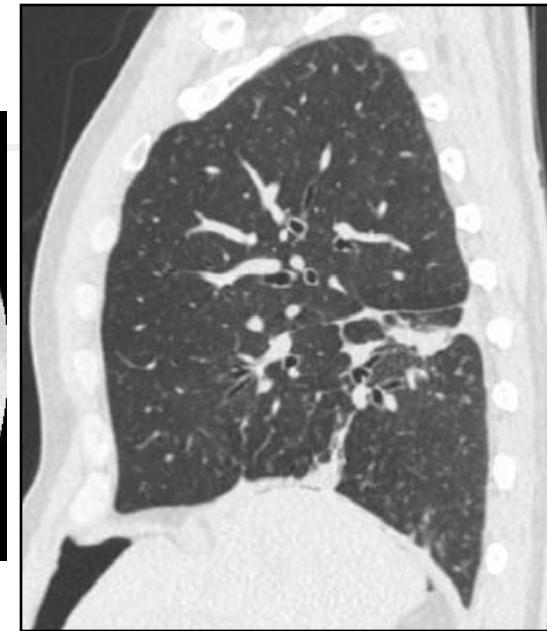
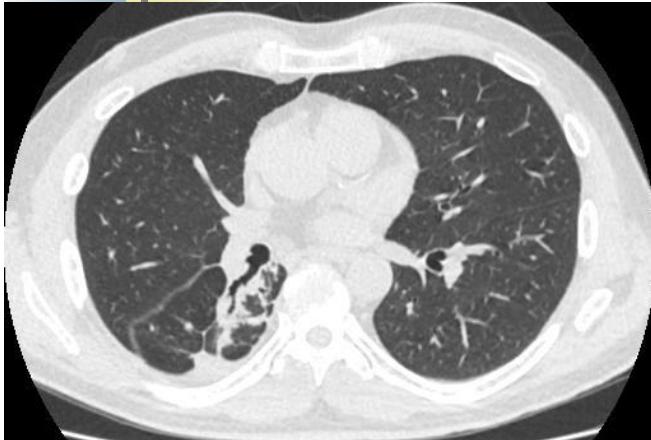
# СКТ ОГК пациента «К» при поступлении



# СКТ ОГК пациента «К» через 3 мес ХТ, включая перхлозон

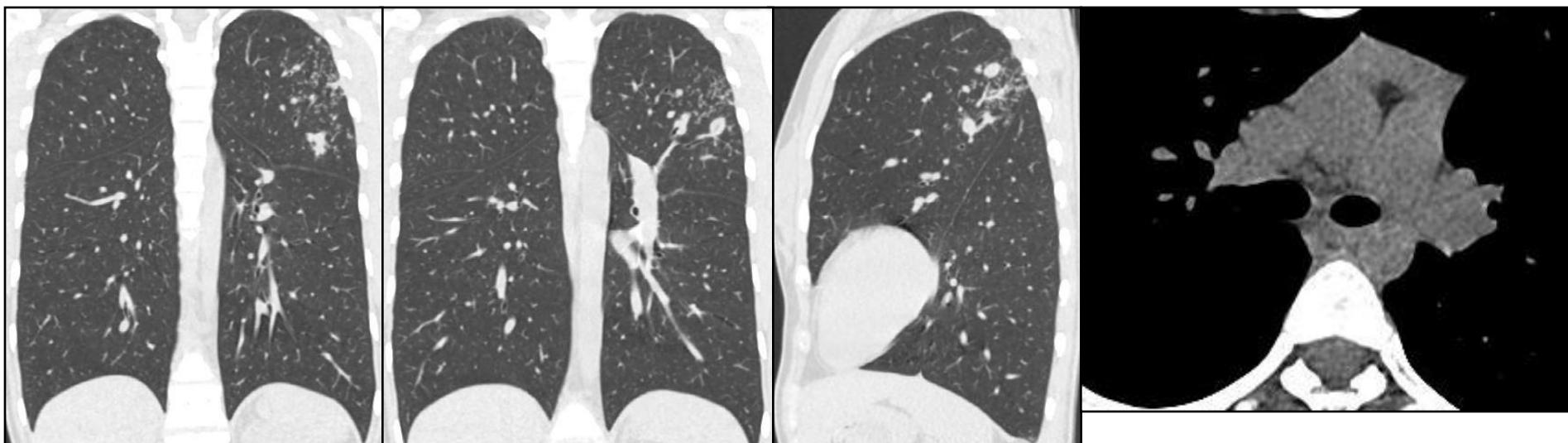
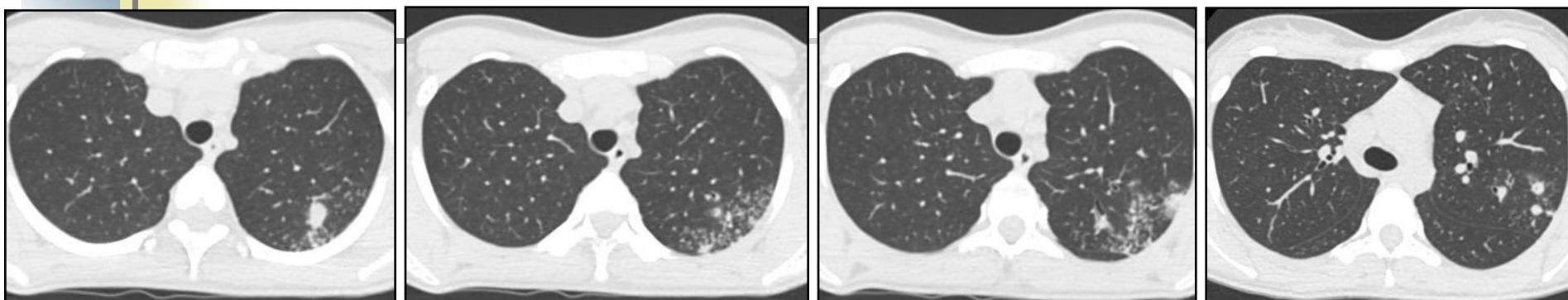


# СКТ ОГК пациента «К» через 6 мес ХТ, включая перхлозон, + ИПП

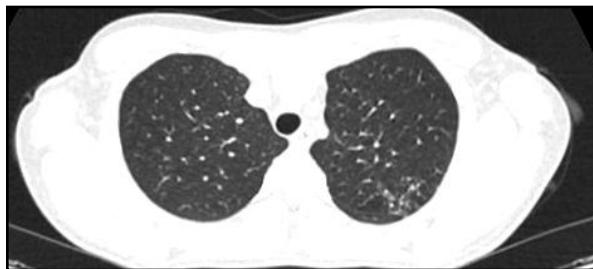
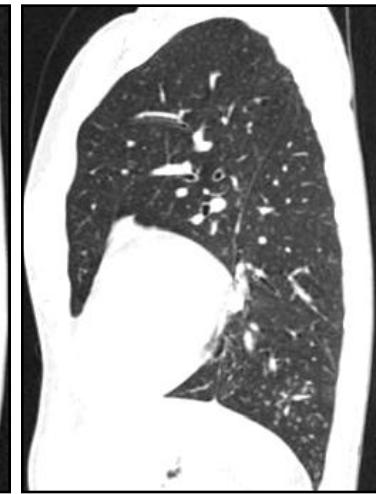
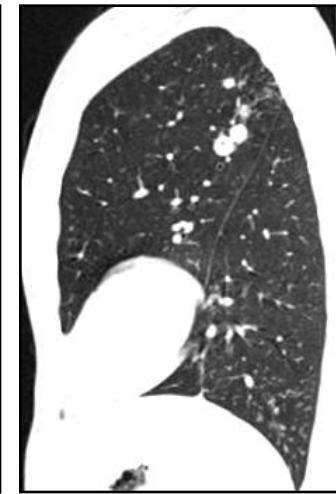
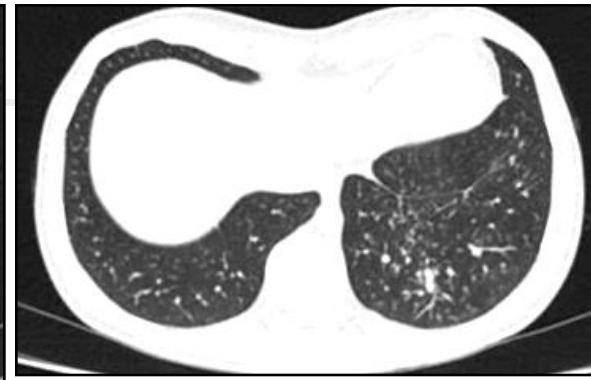
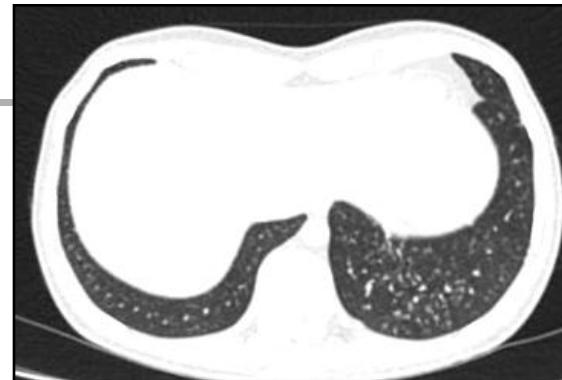


# СКТ ОГК пациента «М» 21 года при поступлении

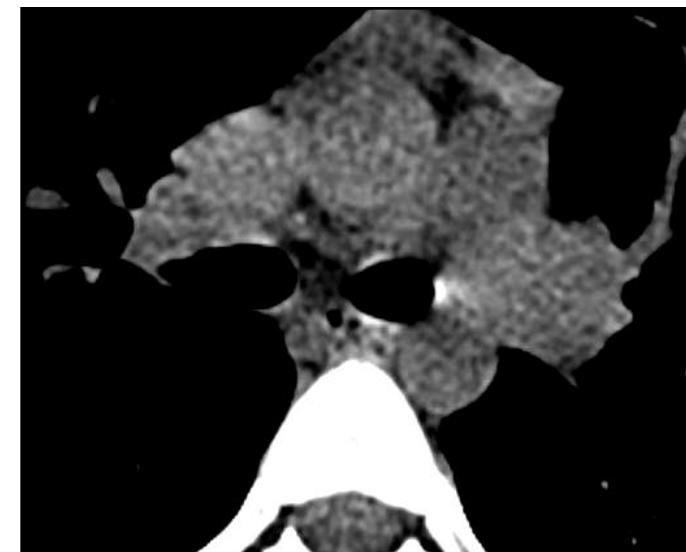
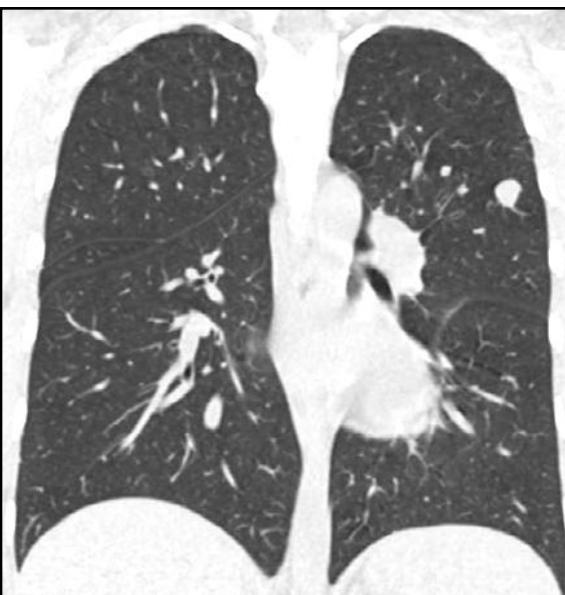
*Ds: Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения МБТ (+) МЛУ (H1 S R Z Et K )*



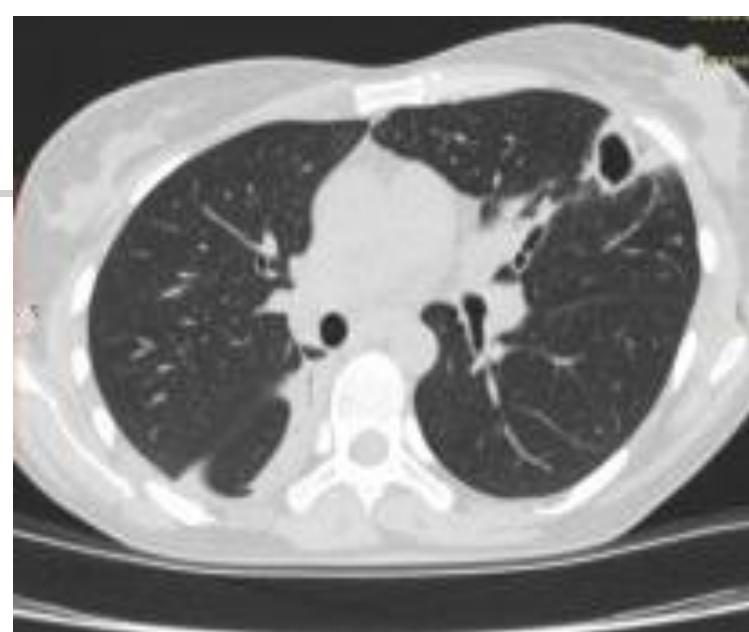
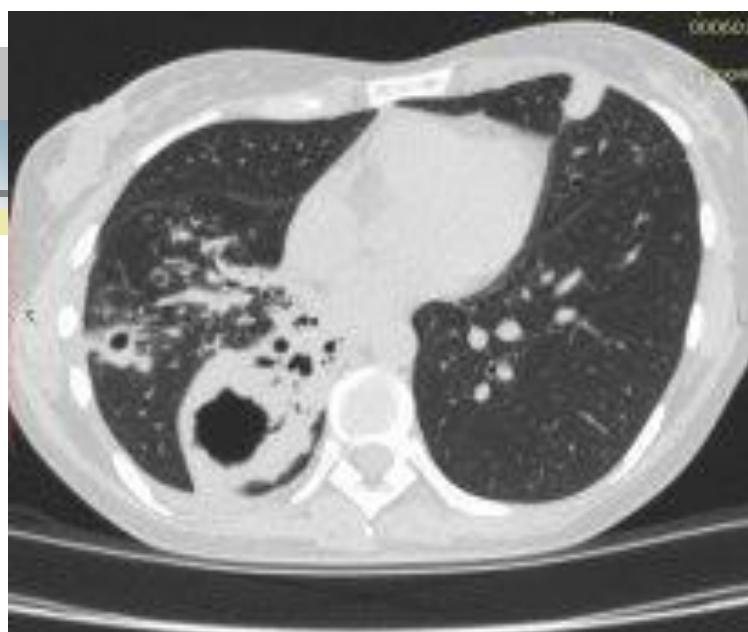
# СКТ ОГК пациента «М»



# СКТ ОГК пациента «М» к концу стационарного этапа лечения



# СКТ органов дыхания больной К, 16.06.1977 гр. при поступлении



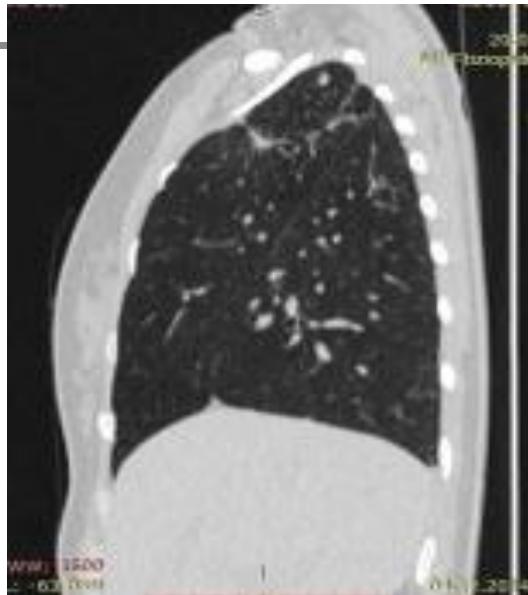
- **Диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ (+).МЛУ(S ,H, R, A, K, PAS). Соп:Гипотиреоз.**
- Болеет туберкулезом легких с мая 2011г., выявлена при обращении. Стационарное лечение в 2012г. в туб. больнице по месту жительства. В январе 2013 г.- родила ребенка, химиотерапия в щадящем режиме, при Rg-контроле отмечалось прогрессирование процесса. Бацилловыделение методом посева и бактериоскопии сохранялось в 2013 г. Выявлена ШЛУ МБТ. Поступила в I т. о. для продолжения лечения 23 сентября 2013.

# СКТ органов дыхания больной К, 10.06.1977 г р. при переводе на хирургический этап лечения

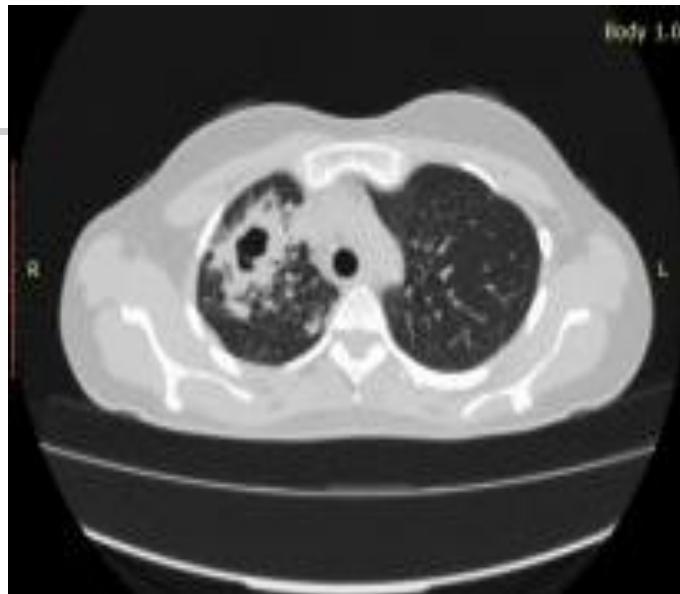
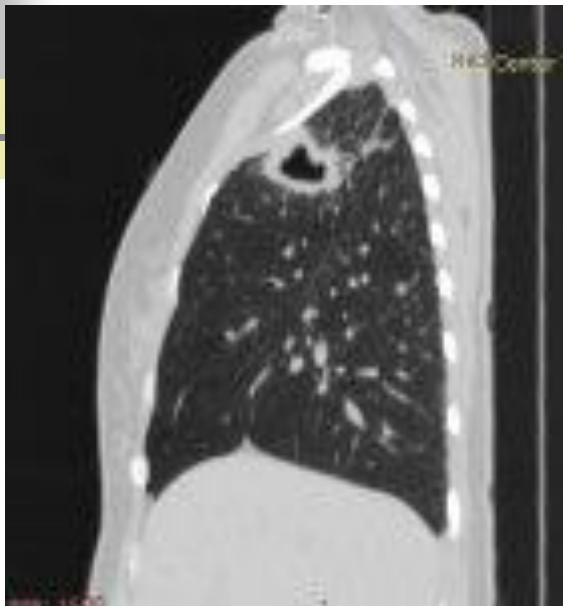


После проведенной терапии (в схему терапии включен перхлозон)  
пациентка была абациллирована, достигнута выраженная  
положительная Rg динамика и переведена на хирургический этап  
лечения, где проведена нижняя лобэктомия справа, далее направлена в  
санаторий «Жемчужина»

## СКТ больной К, 20.03.1978 при выписке через 4,5 мес.



На фоне проводимого лечения отмечается выраженная положительная динамика - больная стойко абацilliрована, закрыта полость распада в верхней доле правого легкого



**Диагноз при поступлении:** Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), МЛУ МБТ (S, H, R, E). **Сопутствующая патология:** Сахарный диабет I типа, субкомпенсация. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная форма.

Болеет туберкулезом легких с 2007 года. Получала лечение стационарно и амбулаторно. Течение процесса волнообразное. В июле 2014 направлена на госпитализацию в СПб «НИИФ» для обследования и подготовки к возможному оперативному лечению. При дообследовании в клинике выявлена ШЛУ МБТ (H, R, E, Z, Eth, A, Ofl, Cm).

# ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

---

- Получение новых знаний о МБТ в ходе фундаментальных исследований
- Совершенствование методов определения лекарственной чувствительности МБТ , широкое применение молекулярно-генетических методов для определения ЛУМБТ
- Поиск новых химиотерапевтических средств и совершенствование режимов этиотропной терапии
- Повышение приверженности пациентов к лечению
- Применение патогенетической терапии по строгим показаниям,в т.ч. коллапсoterапии и хирургических методов лечения

# Патогенетическая терапия

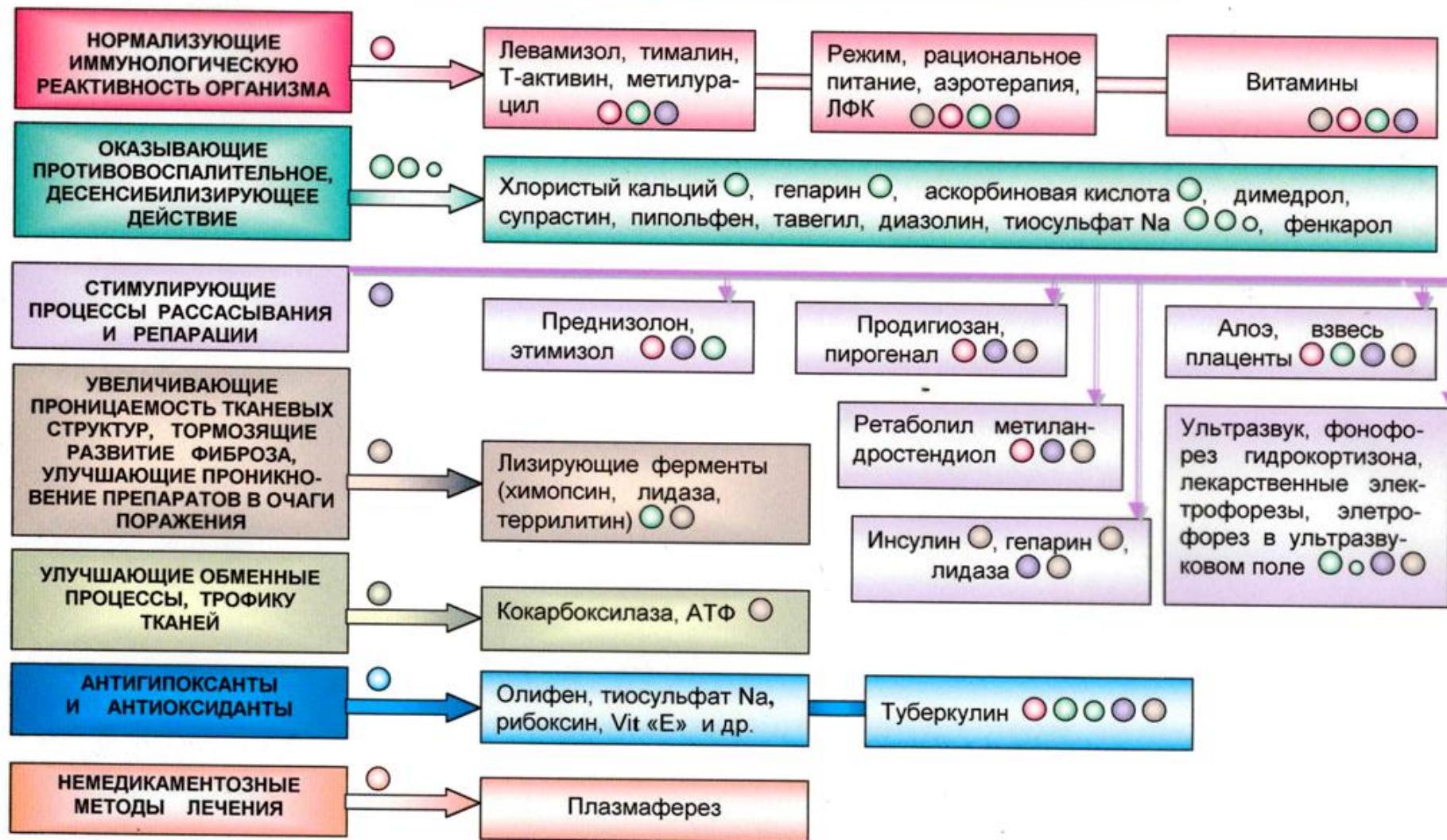
## ■ Призвана:

- «управлять» течением болезни
- Ускорять достижения терапевтического эффекта
- Добиваться излечения с минимальными остаточными изменениями

## ■ ПОМНИТЬ!

- О поливалентном действии многих средств
- Не назначать одновременно несколько патогенетических препаратов
- Не нагружать больного несколькими методами воздействия, использовать их последовательно
- Учитывать сопутствующую патологию
- Учитывать глубину залегания полости Сv, инфильтрата при назначении физиотерапевтических процедур

## Препараты и методы патогенетического воздействия



# **Иммунотерапия туберкулеза легких**

- Заместительная иммунокоррекция препаратами цитокинов
- Стимулирующая иммунокоррекция с использованием веществ – индукторов выработки цитокинов

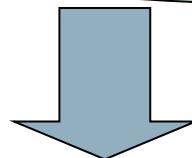
патоген



нейтрофилы

Моноциты/макрофаги

Т-хелперы I типа



### Провоспалительные цитокины

TNF $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ , IL-2

+

ВОСПАЛЕНИЕ

-

### Противовоспалительные медиаторы

Противовоспалительные цитокины  
(IL-10, IL-4, IL-3, TGF $\beta$ )

Растворимые ингибиторы  
(TNF $\alpha$ R, IL-1R, IL-1Ra)

Глюкокортикоиды, простагландин E<sub>2</sub>

# Бестим

**Синтетический дипептид. Создан на основе химически модифицированного аналога природного гормона тимуса**

- Вызывает дифференцировку *Th1* лимфоцитов
  - Стимулирует выработку *IL-2* и *IFN-γ*
  - Повышает функциональную активность тканевых макрофагов
- 
- ✓ Разрешен к медицинскому применению в РФ для лечения вторичных иммунодефицитных состояний.

# Эффективность Бестима при экспериментальном туберкулезе

- Снижение распространенности специфического поражения легких (по индексу их поражения)*
- Повышение клиренса МБТ (по высеиваемости МБТ из легких и селезенки)*
- Увеличение содержания зрелых Т-клеток в тимусе и селезенке, усиление их созревания и поляризации в сторону Th1, а также пролиферативной активности*
- Стимуляция продукции IL-2 и IFN-γ*
- Повышение фагоцитарной активности и показателя завершенности фагоцитоза макрофагов*
- Высокая биодоступность при парентеральном и пероральном введении*

# Применение Бестима

## Способ применения:

- Вводится по 100мкг или 10 мкг внутримышечно растворитель – 0,9% р-р хлорида натрия 1,0мл 1 раз в день ежедневно курс №5
- В таблетках по 0,1мкг ежедневно однократно в течение 10 дней

## Показания:

- Специфические процессы любой распространенности
- Наличие 2-х и более полостей распада
- Выраженная интоксикация
- Недостаточность клеточного звена иммунитета
- Наличие бактериовыделения
- Наличие ЛУ МБТ

## Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость

# Преимущества Бестима

- Действие наступает на более ранних сроках и носит пролонгированный характер
- Ускоряет созревание Th1, не влияя на другие субпопуляции
- НЕ содержит белковых примесей
- НЕ вызывает побочных реакций
- Хорошо переносится больными

# АМИКСИН

## Синтетический индуктор интерферонов

- Стимулирует продукцию *IFN-γ*
- Способствует восстановлению функциональной активности гранулоцитов
- Повышает эффективность этиотропной терапии
- Хорошо переносится больными
- Снижает частоту побочных реакций, связанных с приемом ПТП

# Применение Амиксина

## Способ применения:

- В таблетках по 125мг, курсовая доза 2,5г (20 табл.)
  - 1-й день – 250мг. (2 табл.)
  - 2-й день – 250мг. (2 табл.)
- затем по 125мг (1 табл.) через 48 часов (через день)
- Продолжительность курса – 34 дня.

## Показания:

- Очаговый туберкулез легких
- Инфильтративный туберкулез
- Туберкулез легких с распространностью в пределах 1-2 сегментов

## Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость
- Беременность, кормящие матери
- Пациенты, получающие иммунокоррекцию

# Применение Ронколейкина (г IL-2)

## Способ применения :

1)

- 500тыс. МЕ внутривенно капельно ,  
растворитель - 0,9% р-р хлорида натрия 500мл.  
в течение 4-х часов **через день, курс лечения №3**

2)

- 500тыс. МЕ в/в капельно  
Растворитель 0,9% р-р хлорида натрия 500мл  
в течение 4-х часов **1 раз в неделю, курс лечения №4**

- Преднизолон 30мг в/в капельно,  
растворитель 0,6% р-р хлорида натрия 100мл  
Ежедневно, кроме дней введения Ронколейкина, курс лечения №30

# Ронколейкин

## Рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2)

- Усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов (*Th 0*), их дифференцировку и последующий синтез *IL-2*
- *IL-2* влияет на рост, дифференцировку и активацию Т и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроидальных клеток, клеток Лангерганса, определяет развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов
- Применяется при лечении заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом

# Применение Ронколейкина (г IL-2)

## Показания к использованию:

- Впервые выявленный деструктивный туберкулез легких с преобладанием экссудативного характера воспаления
- Прогрессирующий туберкулез органов дыхания, в т.ч. вызванный МЛУ МБТ
- недостаточность клеточного звена иммунитета (лимфоциты  $\leq 18\%$ , CD3+  $\leq 50,0\%$ , CD4+  $\leq 30,0\%$ , РБТЛ на ППД  $<3\%$  и ФГА  $\leq 50,0\%$ , индуцированный ФГА IL- 2  $<10,0$  ед/мл).

## Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость
- гипертермия
- дефицит массы тела  $>30\%$

# **Беталейкин**

## **Рекомбинантный IL-1 $\beta$ .**

**Получен путем генной инженерии из E.coli (IL-1 $\beta$ )**

- Повышает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов
- Индуцирует дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов
- Увеличивает антителообразование
- Усиливает IL-2 зависимую пролиферацию клеток

# Применение Беталейкина (r IL-1 $\beta$ )

## Способ применения:

5 нг/кг внутривенно капельно,  
растворитель 0,9% раствор хлорида натрия 500,0 мл.  
в течение 3-х часов, ежедневно, курс №5

## Показания:

- Инфильтративный туберкулез легких ограниченной протяженности с преобладанием продуктивного типа тканевой реакции (с деструкцией и без нее)
- «остаточные» полости на 4-5 месяце лечения
- количество CD4 $^{+}$   $\leq$  30,0%, РБТЛ на ППД <3% или >5%, продукция IL-2 в пределах нормы >10,0 ед/мл

## Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость
- объем поражения более 3 сегментов,
- полости деструкции более 3 см,
- экссудативная тканевая реакция
- выраженные симптомы интоксикации, в т.ч. и гипертермия.

# **Глутоксим**

## **Производное тиопоэтинов, структурный аналог окисленного глутатиона.**

- *Модулирующее действие на внутриклеточные процессы тиолового обмена*
- *Способствует инициации системы цитокинов*
- *Активация фагоцитоза*
- *Гепатопротекторное, детоксицирующее и регенераторное действие*

# **Адъюванты химиотерапии: глутамил-цистеинил-глицин динатрия.**

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия—рекомендован для лечения туберкулеза с ЛУвозбудителя.

повышет доступность микобактерий туберкулеза воздействию антимикобактериальных препаратов.

увеличивает активность секретируемых макрофагами эндогенных антимикробных пептидов (дефенсивов и каталецидинов),

повышает функционально-метаболическую активность лёгочных макрофагов,

способствует освобождению клеток от внутриклеточно паразитирующих микобактерий, делая их доступными действию эффекторов иммунной системы и антимикобактериальных препаратов, (изониазид, рифампицин, рифабутин, цикloserин, капреомицин, левофлоксацин.)

При негативной трансформации генов katG и inhA, - инициирует реакцию трансформации изониазида-пролекарства в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту.

# **Применение Глутоксима**

## **Способ применения:**

- 3% р-р по 1,0мл 2 раза в день утром и вечером (60мг) внутривенно и внутримышечно ежедневно в течение 2 мес.
- Далее 1% р-р по 1,0мл 1-2 раза в день (10-20мг) утром и вечером внутримышечно 3 раза в неделю в течение 1-2 мес.

## **Показания:**

- Используется как препарат сопровождения (цитопротектор) в комплексной терапии туберкулеза легких, в т.ч. с ЛУ МБТ, с хроническим вирусным гепатитом В, С:
  - Улучшение переносимости ПТП (уменьшение частоты гепатотоксических реакций в 6 раз)
  - Профилактика обострений хронического гепатита, в т.ч. вирусного

УСТРАНЕНИЕ ИЛИ  
ОСЛАБЛЕНИЕ  
СИМПТОМОВ  
БРОНХО-  
ЛЕГОЧНО-  
ПЛЕВРАЛЬНОГО  
СИНДРОМА

УСТРАНЕНИЕ ИЛИ ОСЛАБЛЕНИЕ  
СИМПТОМОВ ИНТОКСИКАЦИОННОГО  
СИНДРОМА

## СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

КОРРЕКЦИЯ  
СОПУТСТВУЮЩЕЙ  
ПАТОЛОГИИ

КОРРЕКЦИЯ ПОБОЧНОГО  
ДЕЙСТВИЯ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ  
ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ  
(ЛЕГОЧНОЕ  
КРОВОТЕЧЕНИЕ И  
КРОВОХАРКАНИЕ,  
СПОНТАННЫЙ  
ПНЕВМОТОРАКС,  
АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК)

# **Критерии эффективности лечения больных туберкулезом**

исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;

стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями;

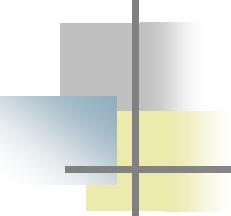
регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);

восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

# КОРРЕКЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

При неустранимых побочных реакциях токсического характера на изониазид или рифампицин, но сохранении к ним чувствительности МБТ, показана замена препарата его аналогом, а не на другой противотуберкулезный препарат. Изониазид можно заменять фтивазидом, метазидом, а рифампицин - рифабутином.

- При неустранимых аллергических реакциях замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом изониазид, а также и рифампицин, заменяют на 2 резервных препарата.



# **Механизм гепатопротективного действия метадоксила**

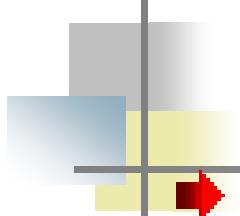
## ***Метадоксил***

(производство «Laboratori Baldacci» Италия)

### **Активное вещество:**

#### **Пиридоксаль-L-2-пирролидон-5-карбоксилат**

- Нормализация защитной функции печени за счет увеличения концентрации восстановленного глютатиона
- Восстановление энергетического обмена в клетке за счет увеличения синтеза АТФ в митохондриях
- Препятствие структурной дегенерации гепатоцитов за счет восстановления нормального соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот
- Торможение образования волокнистых структур печени (фибронектина и коллагена)



# Пути повышения эффективности терапии

- ▶ Своевременное выявление, диагностика и лечение
- ▶ Ускоренные методы определения лекарственной чувствительности
- ▶ Разделение потоков больных при выявлении МЛУ МБТ
- ▶ Дифференцированный подход к лечению
- ▶ Комплексная терапия с использованием патогенетических средств, клапанной бронхоблокации и хирургического пособия

*Благодарим за внимание!*

