



Лекция № 4

Общие принципы и методы лечения больных туберкулезом

Зав. кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ
проф. Разнатовская Елена Николаевна
E mail: raznatovskaya@zsmu.zp.ua

Группы регистрации случаев

(базируются на предыдущей истории лечения от ТБ и не зависят от бактериологического подтверждения или локализации заболевания)

1. **Новые случаи (ВДТБ)** – это случаи ТБ у пациентов, которые никогда раньше не лечились от ТБ или принимали лечение от ТБ в течение не больше одного месяца



Случаи, которые лечились раньше

(это случаи у пациентов, которые в прошлом в течение одного месяца или дольше принимали лечение от ТБ, и классифицируются по результатам последнего курса лечения)

1. **Случаи рецидива ТБ (РТБ)** – это случаи у пациентов, которые уже лечились от ТБ раньше, были классифицированные как излеченные или прошли курс лечения, а теперь у них диагностировали повторный случай ТБ независимо от:

- того или это собственно рецидив, или новый эпизод болезни, вызванный повторным инфицированием;
- наличия бактериовыделения



2. **Случаи, которые лечатся после неудачного предыдущего лечения (НЛ)** – это случаи у пациентов, которые раньше проходили курс лечения от ТБ с результатом неудача лечения по завершению последнего курса лечения.
3. **Случаи, которые восстановили лечение после того, как они считались такими, которые выбыли из под надзора (ЛПП)** – пациенты, которые раньше проходили курс лечения от ТБ и были классифицированы как пациенты, которые выбыли из под надзора и были утрачены для дальнейшего наблюдения врача до завершения последнего курса лечения.
4. **Другие случаи, которые раньше лечились от ТБ (ГТБ)** – это случаи у пациентов, которые раньше лечились от ТБ, но результат последнего курса лечения неизвестный или не задокументирован.



Принципы лечения туберкулёза:

- Раннее (своевременное) лечение
- Длительное лечение
- Беспрерывное лечение
- Последовательность в лечении на разных этапах
- Комплексное лечение
- Комбинированное лечение
- Индивидуальный подход к лечению
- Двухфазность лечения
- Контролируемость химиотерапии



По традиционной классификации

I ряда (Основные):

Изониазид, Рифампицин,
Пиразинамид, Этамбутол

II ряда (Резервные):

Этионамид, Протионамид,
Циклосерин, Канамицин,
Амикацин, Капреомицин, ПАСК,
фторхинолоны



Группирование ПТП

Последовательность этих групп препаратов базируется на активности относительно МБТ, доказанной эффективности и опыте применения

Группа 1

оральные
противотуберкулезные
препараты I ряда



Изониазид (H)

Рифампицин (R)

Этамбутол (E)

Пиразинамид (Z)

Группа 2

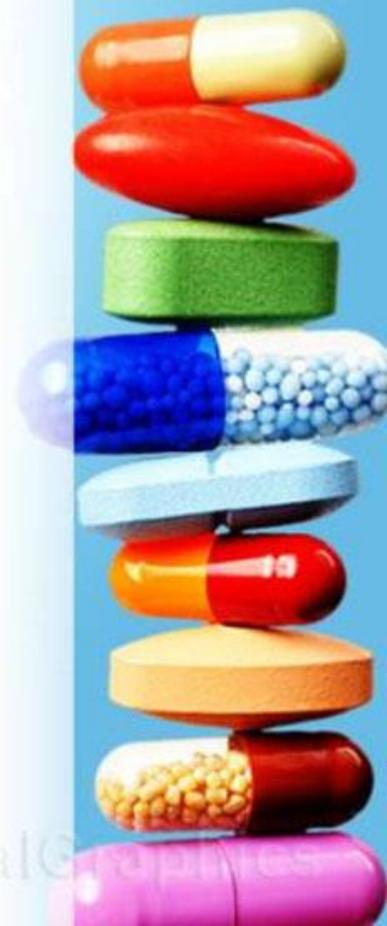
инъекционные
противотуберкулезные
препараты



Канамицин (Km)

Амикацин (Am)

Капреомицин (Cm)



Группа 3 фторхинолоны

Офлоксацин (Ofx)

Левифлоксацин (Lfx)

Моксифлоксацин (Mfx)

Гатифлоксацин (Gfx)



Группа 4 оральные бактериостатические противотуберкулезные препараты II ряда

Этионамид (Et)

Протионамид (Pt)

Циклосерин (Cs)

Теризидон (Trz)

Парааминосалициловая кислота (PAS)

Теоацетазон (Th)



Группа 5 противотуберкулезные препараты с неустановленной эффективностью

Клофазимин (Cfz)

Амоксицилин/клавулановая кислота

(Amx/Clv)

Кларитромицин (Clr)

Линезолид (Lzd)

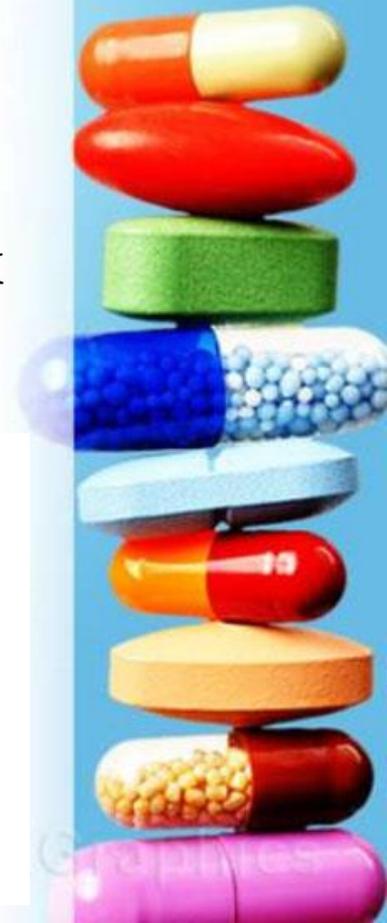
Бедаквилин



Группа 1

Оральные противотуберкулезные препараты I ряда

это активные относительно МБТ и хорошо переносимые ПТП. Их применяют в случае чувствительности к ним в ТМЧ или по данным предыдущего лечения, которое подтверждает их клиническую эффективность



Изониазид



Н

- ✓ гидразид изоникотиновой кислоты – строго специфичный высокоэффективный ПТП;
- ✓ наиболее активен в отношении МБТ человеческого вида;
- ✓ наиболее активный бактерицидный препарат, действует на МБТ, которые размножаются быстро и медленно, локализируются вне- и внутриклеточно.



Изониазид



Н

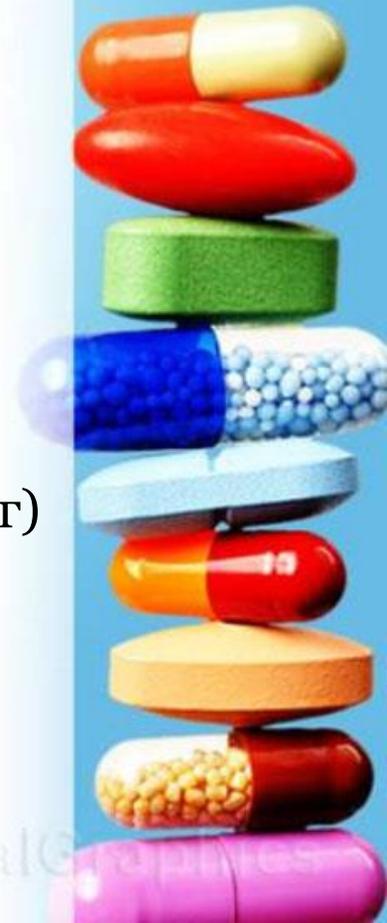
- ✓ снижает синтез эндогенной каталазы МБТ, которая приводит к прекращению их роста и размножению, потере вирулентности;
- ✓ стимулирует рост грануляционной ткани, повышает фагоцитоз, способствует рассасыванию очагов и инфильтратов.

Суточная доза

Ежедневно: 5 (4-6) мг/кг (0,3-0,45 г)

Через день или 3 раза на неделю: 10 (8-12) мг/кг (0,6 г)

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
4-6 мг/кг ежедневно	200-300 мг ежедневно	300 мг ежедневно	300 мг ежедневно



Рифампицин



R

- антибиотик широкого спектра действия;
- оказывает бактерицидный эффект на МБТ, обладает стерилизующими свойствами;
- механизм действия основан на подавлении синтеза РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой. В результате у МБТ нарушается передача генетической информации, и новые МБТ не образуются.

Суточная доза

Ежедневно: 10 (8–12) мг/кг (0,6 г)

Через день или 3 раза на неделю: 10 (8–12) мг/кг (0,6 г)

Масса тела, кг			
<33	33–50	51–70	>70
10-20 мг/кг ежедневно	450-600 мг	600 мг	600 мг



Этамбутол



- Бактериостатический препарат.
- Нарушает структуру рибосом и биосинтез белка микобактерий, ингибирует арабинозил-трансферазу клеточной стенки.
- Активен в отношении размножающихся микобактерий расположенных вне- и внутриклеточно.

Суточная доза

Ежедневно: 15 (15–20) мг/кг (1,2–1,6 г)

Через день или 3 раза на неделю: 30 (25–35) мг/кг (1,6–2,0 г)

Масса тела, кг			
<33	33–50	51–70	>70
25 мг/кг ежедневно	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг

Е



Пиразинамид



Z

- Синтетический туберкулостатик
- В больших дозах бактерициден, действует на дремлющие микобактерии (L-формы)
- Эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микобактерий, хорошо проникает в инкапсулированные очаги, активен в кислой среде казеозных масс и очагах острого воспаления
- Ингибирует синтез жирных кислот с короткой цепью, которые являются предшественниками липидов клеточной стенки

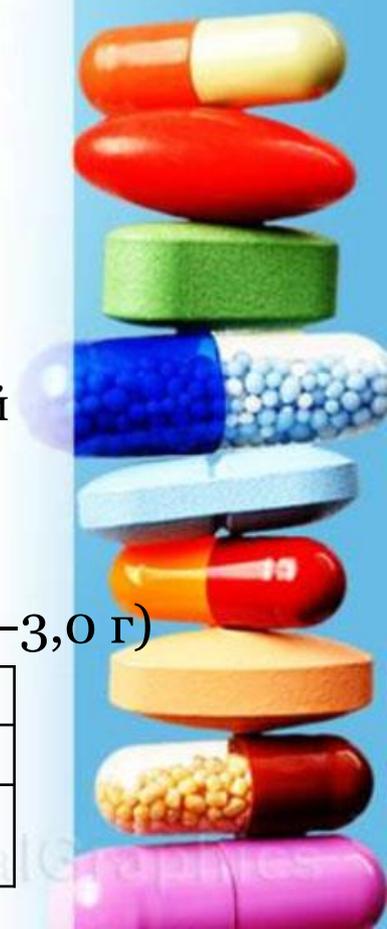
Суточная доза

Ежедневно: 25 (20–30) мг/кг (1,5–2,0 г)

Через день или 3 раза на неделю: 35 (30–40) мг/кг (2,5–3,0 г)

Масса тела, кг

<33	33–50	51–70	>70
30–40 мг/кг ежедневно	1000–1750 мг	1750–2000 мг	2000–2500 мг

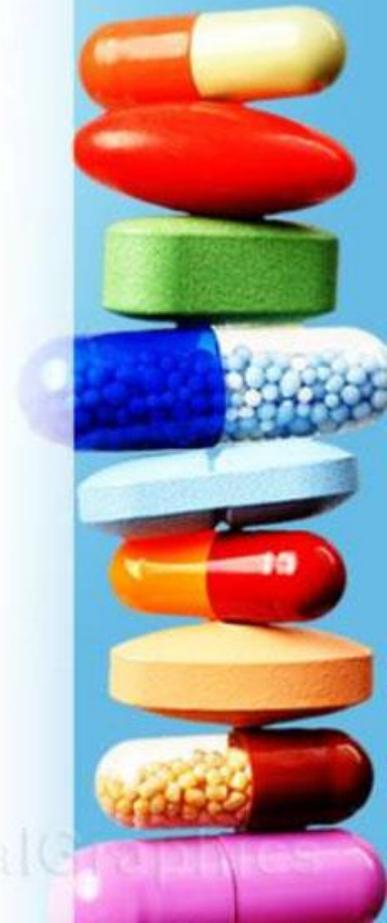


Группа 2

Инъекционные противотуберкулезные препараты

обладают бактерицидным действием

пациенты должны обязательно получать инъекционный препарат Группы 2, если к ним сохранена чувствительность или есть подозрение чувствительности МБТ



На первом месте в качестве инъекционного препарата –
канамицин или амикацин.

Амикацин и канамицин считаются очень подобными и
имеют полную перекрестную резистентность

Канамицин

Амикацин

Суточная доза

Масса тела, кг			
<33	33–50	51–70	>70
15–20 мг/кг ежедневно	500–750 мг	1000 мг	1000 мг



Km

Am



Капреомицин

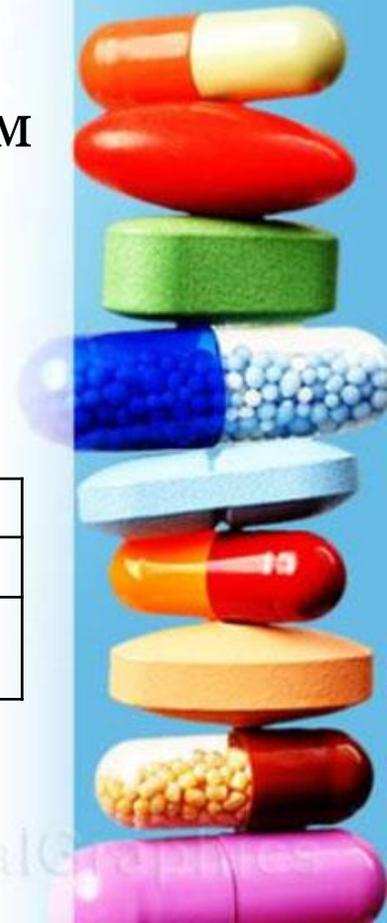


Ст

- Гликопептид сходный с аминогликозидом
- Обладает бактерицидным действием
- Механизм действия подобен аминогликозидам
- Низкая вероятность перекрестной устойчивости с аминогликозидами

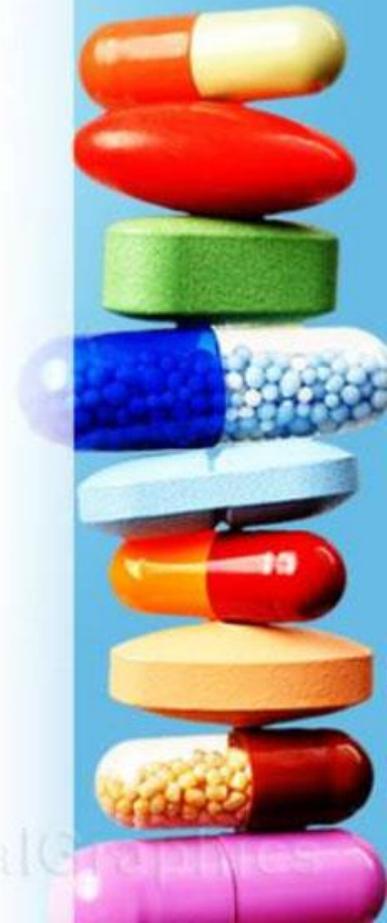
Суточная доза

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
15-20 мг/кг ежедневно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг



Если изолят **резистентный** и к **стрептомицину** и к **канамицину**, или когда данные ТМЧ показывают высокие уровни резистентности к **амикацину** и **канамицину**, необходимо применять **капреомицин**.

Если установленная резистентность ко всем аминогликозидам и капреомицину, то необходимо применять тот ПТП 2 группы, который **не применялся раньше** или **применялся самый короткий срок**.



Абсорбция аминогликозидов

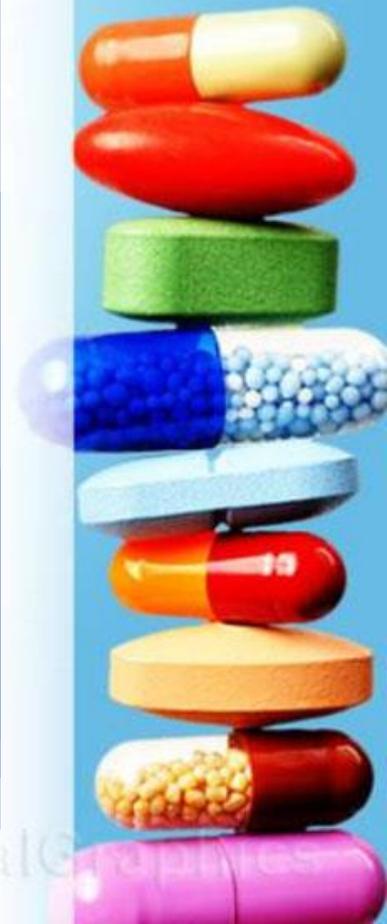
Очень высокие концентрации аминогликозидов создаются в корковом слое почек и в эндолимфе внутреннего уха. →

• Этим объясняется избирательное токсическое действие аминогликозидов на почки и на орган слуха.

Аминогликозиды легко проникают во внеклеточные пространства, а также в плевральную, перитонеальную и синовиальную жидкости.

Плохо проникают в спинномозговую жидкость (ликвор) и в жидкие среды глаза, а также в ткани простаты. →

• Проникает в цереброспинальную жидкость только через воспалённые мозговые оболочки.



Группа 3

Фторхинолоны

обладают сильным бактерицидным действием

Все пациенты должны получать препарат Группы 3, если штамм является чувствительным к фторхинолону или фторхинолон считается таким, который имеет эффективность



Офлоксацин

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
15-20 мг/кг ежедневно	800 мг	800 мг	800-1000 мг



Ofx

Левифлоксацин

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
7,5-10 мг/кг ежедневно	750 мг	750 мг	750-1000 мг



Lfx

Моксифлоксацин

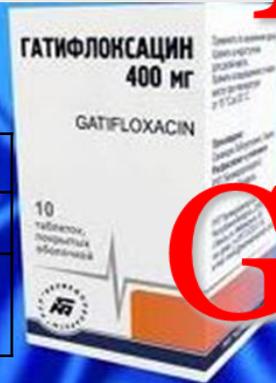
Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
7,5-10 мг/кг ежедневно	400 мг	400 мг	400 мг



Mfx

Гатифлоксацин

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
7,5-10 мг/кг ежедневно	400 мг	400 мг	400 мг



Gfx



Степень противотуберкулезной активности

$$\text{Mfx} = \text{Gfx} > \text{Lfx} > \text{Ofx}$$

- ✓ **Mfx** и **Lfx** являются более эффективными и имеют похожий профиль побочных эффектов.
- ✓ Используя высокие дозы (750-1000 мг) **Lfx** достигается такая же активность как **Mfx**
- ✓ **Mfx**, **Gfx** и **Lfx** могут иметь определенную эффективность против штаммов, резистентных к **Ofx**.
- ✓ **Gfx** подобный **Mfx** по своей эффективности против ТБ, ассоциируется с серьезными случаями гипогликемии, гипергликемии и впервые выявленным диабетом.
- ✓ При применении **Gfx**, необходимо проводить тщательный мониторинг и контроль глюкозы крови и мочи.
- ✓ **Gfx** должен применяться лишь в случаях, когда другого выбора в пользу фторхинолонов более позднего поколения нет.



Группа 4

Оральные бактериостатические противотуберкулезные препараты II ряда

Препараты этой группы добавляют к стандартному режиму ХТ и индивидуального режима **на основании:**

1. данных ТМЧ,
2. анамнеза предыдущего лечения,
3. эффективности этих препаратов,
4. переносимости



Этионамид

Протионамид



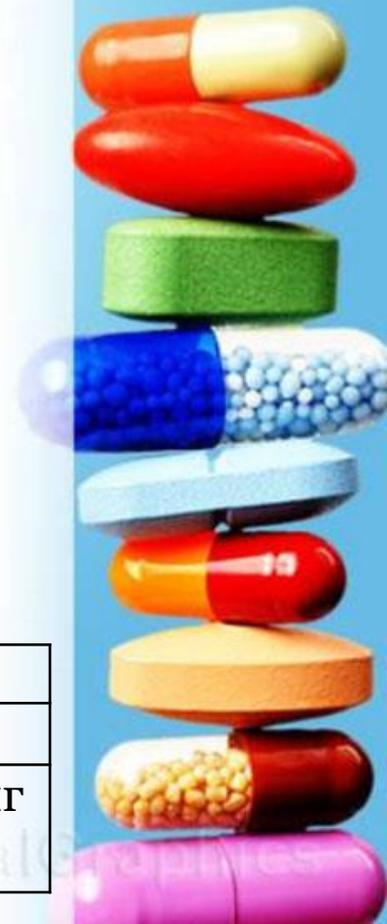
Et

Pt

- ✓ Дериваты изоникотиновой кислоты
- ✓ Полная перекрестная устойчивость

Суточная доза

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
15-20 мг/кг ежедневно	500 мг	750 мг	750-1000 мг



Циклосерин



Cs

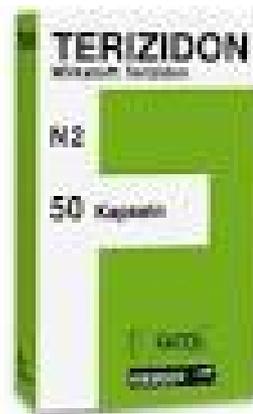
- Антагонист аланина
- Ингибирует ферменты, ответственные за синтез аланина в МБТ (ингибитор синтеза клеточной стенки)

Суточная доза

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
15-20 мг/кг ежедневно	500 мг	750 мг	750-1000 мг



Териз

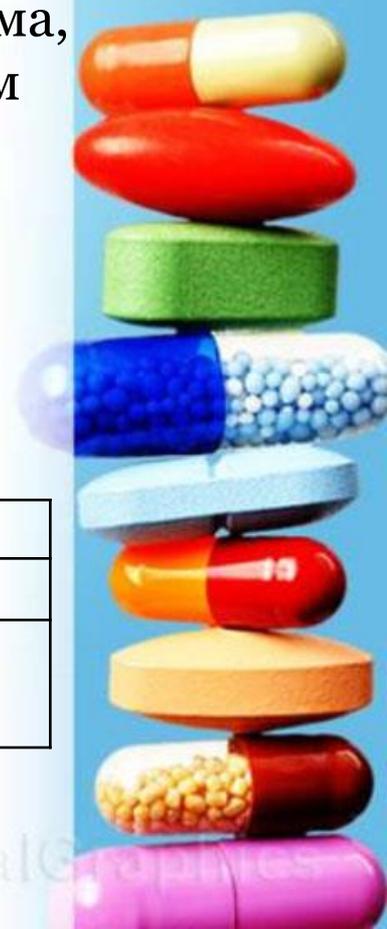


Trz

- химиотерапевтическое средство для перорального приема, обладающее бактериостатическим эффектом и широким спектром действия
- эффективен против *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*

Суточная доза

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
15-20 мг/кг ежедневно	600 мг	600 мг	900 мг



Парааминосалициловая кислота



PAS

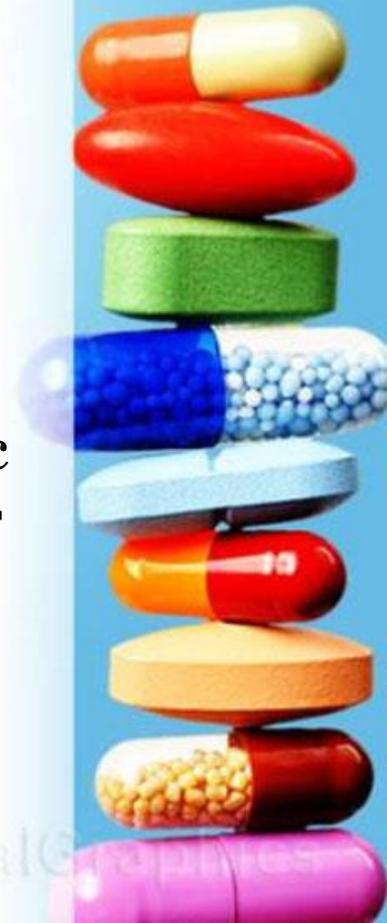
- Антагонист синтеза фолиевой кислоты
- Принимать вместе с кислой пищей или напитками

Суточная доза

Масса тела, кг			
<33	33-50	51-70	>70
150 мг/кг ежедневно	8 г	8 г	8 г



1. Когда необходимо включить в режим ХТ два ПТП, часто применяется **Cs** в сочетании с **Et (Pt)** или **Pas**.
2. Поскольку сочетание **Et (Pt)** и Pas часто является причиной высокого уровня острокишечных побочных эффектов и гипотиреозидизма, данные препараты применяются вместе, в случае, когда необходимые сразу три препарата Группы 4 **Et (Pt)**, **Cs** и **Pas**.
3. Подход с постепенным поднятием дозы препарата называется «применения препаратов с нарастающей дозой». Препараты Группы 4 могут начинать применять в малых дозах, и через две недели доза может повышаться.



Группа 5

**Противотуберкулезные
препараты с неустановленной
эффективностью**



1. **Препараты 5-й группы** не рекомендуются, как правило, для рутинного применения при лечении больных МР ТБ через недостаточный клинический опыт их применения и недоказанную в рандомизированных исследованиях эффективность.
2. Их **назначают** в случае **расширенной медикаментозной резистентности МБТ**, когда невозможно обеспечить адекватный режим ХТ с препаратами групп 1-4.
3. Если ситуация **требует применения препаратов Группы 5**, рекомендуют применять по крайней мере **два препарата** из этой группы, принимая во внимание недостаточные знания относительно их эффективности.



Кларитромицин



Clr

- Полусинтетический дериват эритромицина
- Выраженная эффективность *in vitro* в отношении *M. avium*

500 мг два раза в день



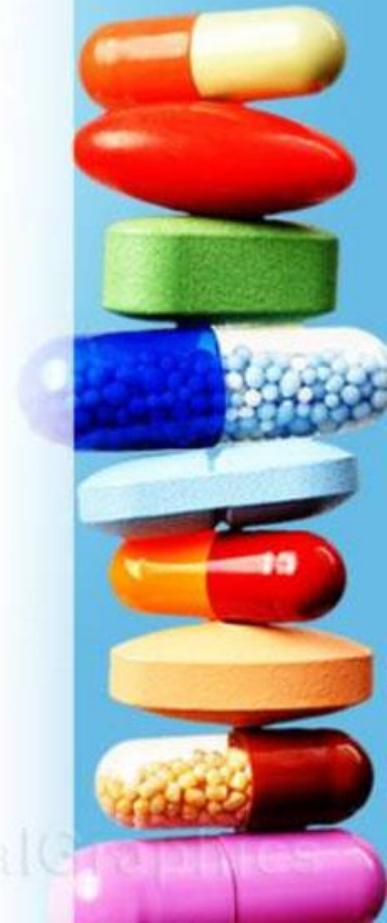
Амоксициллин-клавулановая кислота

Амох/Клв



- Ингибитор бета-лактамазы
- Бактерицидный in vitro
- Противопоказание: аллергия на пенициллин

875–125 мг два раза в день
или
500/125 мг три раза в день



Клофазамин



Cfz

- Производное фенозина
- Связывает преимущественно ДНК микобактерий, угнетая репродукцию и их рост

Суточная доза

100–300 мг



Линезолид

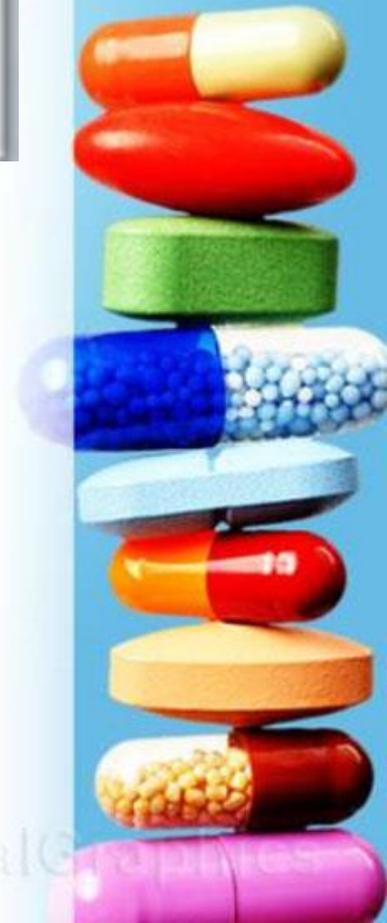
- Антибиотик класса оксазолидинонов
- Выраженная эффективность *in vitro* в отношении *M. avium*
- Селективно ингибирует синтез белка в бактериях

Суточная доза

600 мг



Lzd



algophives

БЕДАКВИЛИН

- Относится к группе диарилхинолонов – нового класса противотуберкулезных соединений.
- Бактерицидное действие обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий – фермента, который играет основную роль в процессе клеточного дыхания *M.tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.
- В низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и усиливать риск развития резистентности, в высоких концентрациях – имеет бактерицидный эффект.



Суточная доза

200 мг



Этапы основного курса противотуберкулезной химиотерапии:

- **Первый этап (или первая фаза) – интенсивное лечение:**
 - Его проводят для прекращения размножения МБТ и значительного уменьшения бактериальной популяции в организме больного.
 - Проведенная терапия устраняет острые проявления болезни, прекращает бактериовыделение и у большей части больных приводит к заживлению каверн в легких.



- **Второй этап лечения – поддерживающая терапия:**

- Проводится для закрепления достигнутых результатов.
- Цель второго этапа лечения заключается в обеспечении стойкого клинического эффекта и предупреждении обострения процесса.



**Клинические и
диспансерные категории
учета больных
туберкулезом,
стандартные режимы
химиотерапии**



Категория 1

К категории 1 относятся
новые случаи:

- больные с впервые диагностированным туберкулезом (**ВДТБ**) разных локализаций с бактериовыделением (**МБТ+**);
- больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами заболевания разных локализаций без бактериовыделения (**ВДТБ МБТ-**)



Под **распространенной формой** необходимо понимать распространение процесса на **2 и более сегмента легких** или **2 и более органа**.

К **тяжелым процессам** туберкулеза (при отсутствии бактериовыделения) необходимо отнести такое течение, когда есть **выраженная туберкулезная интоксикация**, которая сопровождается фебрильной температурой тела, определяются **деструкции в легких**, есть **угроза жизни больного**.



Категория 2

К **категории 2** относятся любые случаи легочного и внелегочного туберкулеза, которые регистрируют для повторного лечения



Категория 3

К **категории 3** относятся больные с новыми случаями (**ВДТБ**):

- без бактериовыделения (**ВДТБ МБТ-**),
- с **ограниченным процессом** в легких (с поражением не больше 2 сегментов),
- **внелегочным туберкулезом**



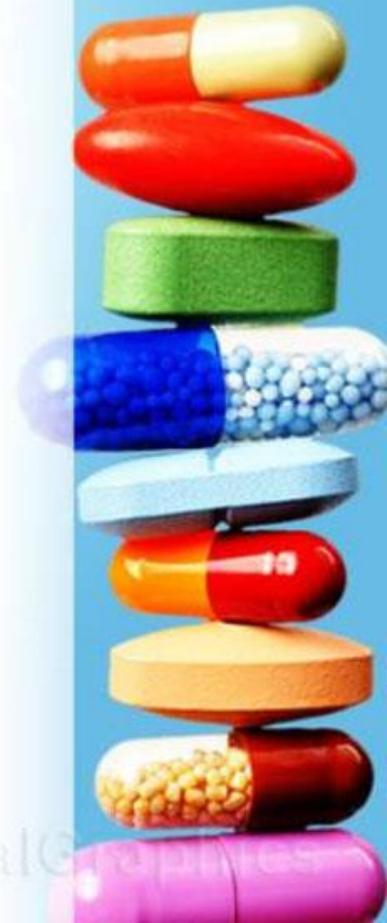
Стандартный режим лечения больных **1, 2 и 3** категорий:

- Начальная фаза

2 HRZE

- Поддерживающая фаза

4 HR



Категория 4

К **категории 4** относят:

- больных с лабораторно подтвержденным диагнозом **мультирезистентного туберкулеза (МР ТБ)**;
- больных **с риском МР ТБ (РМР ТБ)**
- случаи ТБ с **расширенной резистентностью** МБТ к ПТП по результатам ТМЧ (**РР ТБ**);
- случаи **ХР ТБ**;
- случаи **рифампицин-резистентного ТБ (Риф ТБ)** подтвержденного с помощью молекулярно – генетических или бактериологических методов



Стандартный режим
химиотерапии для больных
4 категории зависит от
данных
теста медикаментозной
чувствительности!!



Критерии эффективности лечения больных ТБ:

- ✓ исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- ✓ стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями;
- ✓ регресс проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных), оцененных комплексом лучевых и специальных инструментальных(аппаратных) методов, специфичных для конкретного пораженного органа(системы);
- ✓ восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.



Категория 5.1

- ✓ Относятся лица с малыми и большими остаточными изменениями после излечения ТБ (МЗЗТБ и ВЗЗТБ) разной локализации (время наблюдения у фтизиатра не больше трех лет).
- ✓ Протирецидивне лечения проводится на протяжении 2-х лет только переболевшим на ко-инфекцию ТБ/ВИЧ или у которых ВИЧ-инфекция выявлена после излечения ТБ.

Категория 5.2

- ✓ Относятся контактные лица с больными туберкулезом, бактериовыделителями, а также с больными на ТБ животными.
- ✓ Химиопрофилактика ТБ осуществляется при впервые установленном контакте, за исключением контактных с больными на МР ТБ.



Патогенетическая терапия ТБ направлена на:

- механизмы, которые определяют развитие заболевания;
- защитные реакции организма;
- уменьшение степени воспалительной реакции и ускорение ее рассасывания, заживления каверны;
- стимуляцию процессов регенерации;
- уменьшение возможности развития фиброзных изменений;
- нормализацию нарушений функций организма.

Применение патогенетической терапии
без проведения эффективной
антимикобактериальной терапии запрещается!!



Хирургическое вмешательство рекомендуют в следующих случаях:

- бактериовыделение, которое сохраняется несмотря на проведенную химиотерапию;
- медикаментозно-резистентные формы туберкулеза;
- кровохарканье, которое возникает периодически из каверны или бронхоэктазов после излечения туберкулеза;
- синдром сдавления медиастинальными лимфатическими узлами;
- туберкулезная эмпиема, которая не рассосалась при химиотерапии;
- округлое образование в легких.



Показания к хирургическому вмешательству при туберкулезе легких

По жизненным показаниям:

- профузное легочное кровотечение;
- напряженный клапанный пневмоторакс.

Абсолютные показания

(при операбельности, которое определяется степенью нарушения функции внешнего дыхания и изменениями ЭКГ):

- фиброзно-кавернозный туберкулез – односторонний или двухсторонний (не более 2-х долей);
- цирротический туберкулез легких с бактериовыделением;
- деструктивный туберкулез легких со стойким бактериовыделением после 6-месячной противотуберкулезной химиотерапии;
- рецидивирующее кровохарканье;
- хроническая эмпиема плевры;
- синдром сдавления при первичном туберкулезе.



Санаторное лечение

На санаторное лечение направляются больные туберкулезом и лица из групп риска для:

- Восстановления или поддержания состояния здоровья, медицинской реабилитации, восстановления трудоспособности и предотвращения инвалидности.
- Упрочение результатов лечения, которые достигнуты на предыдущем этапе, или продолжение контролируемой химиотерапии при недостаточно продолжительном стационарном лечении больного.



- Предупреждение рецидива туберкулеза, лечение сопутствующих заболеваний, повышение сопротивления организма.
- Включение природно-климатических факторов к комплекс лечебных мер при неблагоприятных для больного климато-экологических условий по месту проживания.
- Проведение хирургических вмешательств в санаториях, где есть хирургические отделения.





Благодарю за внимание