

Принципы и стандарты лечения туберкулеза легких

В

Российской Федерации

(Приказ МЗ РФ № 109 от 23.03.03г.)

В.Ю.МИШИН

МГСМУ и ЦНИИТ РАМН – 2006

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких

(М.В.Шилова, 2005)

Показатель	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.
МБТ(-)	72,2%	73,4%	74,2%	73,5%	73,5%
CV(-)	61,3%	62,6%	62,8%	62,4%	63,0%
Летальность в/в больных	4,1%	4,1%	4,4%	4,5%	4,6%
Частота рецидивов из III ГДУ	на 100 тыс. соотв. группы			1507,7	1604,4

Противотуберкулезные препараты (ПТП)

ПТП	Автор, год открытия	
ПАСК	Bernheim	1941
Стрептомицин	Waksman et al.	1944
Пиразинамид	MacKerness, Smith	1950
Виомицин	Bartz et al.	1951
Изониазид	Fox et al.	1952
Циклосерин	Hernd, Kropp	1955
Канамицин	Umezawa	1957
Этамбутол	Thomas, Wilkinson	1961
Этионамид	Noufland-Guy-Loe, Berteaux	1962
Капреомицин	Herr et al.	1963
Рифампицин	Maggi et al.	1965
Фторхинолоны	Crofton et al.	1992

Фторхинолоны, обладающие противотуберкулезной активностью

ломефлоксацин*/**,	(II поколение)
ципрофлоксацин**,	(II поколение)
офлоксацин**,	(II поколение)
левофлоксацин**,	(III поколение)
спарфлоксацин***,	(III поколение)
моксифлоксацин**,	(IV поколение)
гатифлоксацин***,	(V поколение)

* - зарегистрирован в РФ, как противотуберкулезный препарат.

** - имеются на фармрынке в РФ.

*** - не зарегистрирован в РФ

Стандартные режимы химиотерапии

(Приказ МЗ РФ № 109 от 23 марта 2003 г.)

Группа больных	Режим химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
I	2 HRZE/S	4 HR / 4 H3R3 6 HE
IIa	2 HRZES+1 HRZE	5 HRE / 5 H3R3E3
IIб	3 HRZE+K[A/Cap]+Fq [Pt]	По данными ЛЧ
III	2 HRZE / 2 H3R3Z3E3	4 HR / 4 H3R3 6 HE
IV	6 ZEPtCap/KFq 6 PtCapCsPasFq	12-18 E[Z]PtFq 12-18 CsPasFq

Режим химиотерапии определяется с учетом:

- *Региональной лекарственной устойчивости МБТ*
- Массивности бактериовыделения
- Распространенности и наличия деструктивных изменений в легких
- Тяжести клинических проявлений заболевания
- Лекарственной устойчивости МБТ
- Сопутствующих заболеваний

I режим химиотерапии*

Применяется у впервые выявленных больных туберкулезом легких:

- У больных туберкулезом легких с выделением МБТ, обнаруженных при микроскопии мокроты или иного диагностического материала
- У больных с распространенным туберкулезом легких (поражение более 2-х сегментов) и плевры (обширный экссудативный плеврит, верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов даже при отрицательной микроскопии мокроты)

* Примечание: *высоко эффективен только при полном сохранении чувствительности МБТ к основным ПТП*

Интенсивная фаза химиотерапии

Препарат	Рекомендуемые суточные дозы в мг/кг массы тела для ежедневного приема
Изониазид (H)	5
Рифампицин (R)	10
Пиразинамид (Z)	25
Этамбутол (E)	15
Стрептомицин (S)	15

Фаза продолжения химиотерапии

Препарат	Рекомендуемые суточные дозы в мг/кг		
	для ежеднев- ного приема	в интермиттирующем режиме	
		3 раза в неделю	2 раза в неделю
Изониазид (H)	10	10	15
Рифампицин (R)	10	10	10
Этамбутол (E)	15	30	45

Коррекция химиотерапии (1)

Через 2-3 мес. интенсивной фазы достигнуто прекращение бактериовыделения (по микроскопии мокроты) и положительная клинико-рентгенологическая динамика:

- **при начальной ЛУ к Н и/или к S – в фазу продолжения назначают RZE – 9 мес.**
- **при начальной ЛУ к R и/или к S – в фазу продолжения – HZE – 12 мес.**
- **при начальной ЛУ к E и/или к S в фазу продолжения – HR – 4-5 мес.**

Коррекция химиотерапии (2)

Через 2-3 мес. интенсивной фазы химиотерапии при продолжающемся бактериовыделении и при отсутствии клинико-рентгенологической динамики процесса:

- при начальной ЛУ к Н и/или к S, или же к R и/или к S, вместо Н или R в режиме химиотерапии назначают 2 резервных препарата K[A]+Fq[Pt] и вновь начинают заново интенсивную фазу
- при начальной МЛУ лечение проводится по IV режиму химиотерапии

Проблемы устойчивости МБТ в РФ

Первичная МЛУ МБТ (*М.В.Шилова, 2005*)

Годы	2000г.	2001г.	2002г.	2003г.	2004г.
Первичная МЛУ МБТ	7,1%	8,9%	7,8%	8,3%	8,1%

Частота лекарственной устойчивости МБТ у впервые выявленных больных

Устойчи- вость	Мишин В.Ю., (2004) ЦНИИТ РАМН	Тунгусова О.С., (2004) г.Архангельск	Филатова М.С. (2004) Р. Татарстан	Данилова Е.В. (2005) г. Иваново
<i>МЛУ</i>	8,0%	13,5%	8,7%	17,1%
H	22,2%	37,1%	26,5%	27,6%
R	5,7%	12,9%	11,3%	55,3%
E	16,7%	22,5%	14,6%	31,6%
S	76,5%	80,4%	79,6%	72,4%
K	12,7%	19,9%	13,7%	14,5%
Pt	10,9%	14,6%	12,1%	19,7%

«Фторхинолоны в лечении впервые выявленных больных остропрогрессирующим туберкулезом легких, осложненном неспецифической бронхолегочной инфекцией»
(А.Г.Хоменко, В.И.Чуканов, В.Ю.Мишин, 1998)

- **Негативация мокроты**
через 4 мес. – 74,9% (62,3%, М.В.Шилова, 2004)
- **Заживление каверн в легких**
через 4 мес. – 27,9%

Фторхинолоны

Препарат	Рекомендуемые суточные дозы для ежедневного приема
Ципрофлоксацин	1000-1500 мг
Ломефлоксацин	750-1000 мг
Офлоксацин	600-800 мг
Левифлоксацин	500 мг
Моксифлоксацин	400 мг

Клинически значимые взаимодействия фторхинолонов

- У фторхинолонов установлена синергидная активность при сочетании с изониазидом, рифампицином (рифабутин), этамбутолом, аминогликозидами (канамицин/амикацин) и полипептидами (капреомицин)
- Применение фторхинолонов одновременно с циклосерином приводит к повышенному риску осложнений со стороны ЦНС
- Применение фторхинолонов одновременно с кортикостероидами увеличивает риск разрыва сухожилий
- Применение фторхинолонов одновременно с нестероидными противовоспалительными средствами потенцируют развитие нейротоксических побочных реакций

(Шон. Э. Бернинг. – Современная роль фторхинолонов в лечении туберкулеза. – Drugs. – 2001: 61 (1): 9-18.

IIa режим химиотерапии*

Применяется у больных туберкулезом легких с невысоким риском лекарственной устойчивости МБТ:

- У больных с рецидивами (поздние) туберкулеза легких
- У больных туберкулезом легких с перерывами в лечении (менее 1 мес.) при отсутствии микробиологических и клинико-рентгенологических признаков прогрессирования процесса

* Примечание: *высоко эффективен только при полном сохранении чувствительности МБТ к основным ПТП*

Частота лекарственной устойчивости МБТ у ранее леченных больных

Устойчи- вость	Мишин В.Ю., (2005) ЦНИИТ РАМН	Тунгусова О.С., (2004) Архангельск)	Филатова М.С. (2004) Татарстан
<i>МЛУ</i>	28,3%	55,0%	58,7%
H	92,2%	100,0%	53,7%
R	95,7%	85,7%	41,4%
E	86,7%	100,0%	34,2%
S	100,0%	100,0%	56,2%
K	72,7%	69,9%	43,7%
Pt	60,0%	64,6%	72,1%

III режим химиотерапии

Применяется у впервые выявленных больные туберкулезом легких:

- У больных с малыми формами туберкулеза легких (поражение до 2-х сегментов легкого) и ограниченным плевритом при отрицательных данных микроскопии мокроты или иного диагностического материала

Частота побочных реакций при лечении стандартными режимами ХТ

Режим химиотерапии	Общее число побочных реакций	Из них:	
		устраняемые	неустраняемые
I HRZE/S	17,3%	12,8%	4,3%
IIa HRZES	20,5%	14,5%	6,0%
IIб HRZEFqK	21,4%	15,6%	5,8%
III HRZE	13,3%	10,5%	2,9%

IV режим химиотерапии

Применяется у больных туберкулезом легких, выделяющие МЛУ МБТ :

- У больных с впервые выявленной МЛУ МБТ по крайней мере к сочетанию изониазида и рифампицина
- У больных с хроническим туберкулезом легких с выделением МЛУ МБТ

Резервные препараты II ряда

Препарат	Рекомендуемые суточные дозы в мг/кг массы тела для ежедневного приема
Протионамид (Pt)	10-20
Канамицин, амикацин(К/А)	15
Капреомицин (Сар)	15
Циклосерин (Cs)	10-15
ПАСК (Pas)	9-12 г в сутки

Клиническая
классификация больных с МЛУ МБТ
(В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, 2000)

- **1-я группа – больные, выделяющие МЛУ МБТ к основным ПТП**
- **2-я группа – больные, выделяющие МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП**

Тактика лечения больных 1-й группы

- **Химиотерапия резервными ПТП**
- **Коллапсотерапия, хирургическое лечение, (резекционные вмешательства) и последующая ХТ, т.к. еще резерв имеется ПТП**
- **Патогенетическое лечение**

Побочные реакции при лечении
ПТП II ряда

IV режим химиотерапии

Pt+Cap[K]+Cs+Pas+Fq

- Побочные реакции – 72,8%
- На 1 препарат – 45,9%
- На 2-4 препарата – 54,1%
- На все препараты – 1,6%

Тактика лечения больных 2-й группы

- По возможности химиотерапия
- Коллапсотерапия
- Хирургическое лечение (коллапсохирургические вмешательства – торакопластика, экстраплевральный пневмолиз, местное лечение каверн), т.к. резерва ПТП нет
- Патогенетическое лечение

Оценка эффективности ХТ

% больных, начавших лечение в текущем квартале (когорта больных), и эффективно закончивших основной курс химиотерапии

—

% больных, начавших лечение в текущем квартале, но с неэффективным курсом химиотерапии, досрочным прекращением химиотерапии, смертью и выбывших из-под наблюдения

=

% больных, с положительным результатом лечения