



ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

***Федеральные клинические  
рекомендации по лечению  
туберкулеза***



проф., д.м.н И.А. Васильева

к.м.н. А.Г. Самойлова

Федеральный Закон №323  
«Об основах охраны здоровья граждан в РФ» п.2 ст. 76:

*«клинические рекомендации (протоколы)... разрабатываются и утверждаются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями»*

## Российское Общество Фтизиатров



- *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания*
- *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя*
- *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных*





Оглавление

стр: 2-3 / 50

4. Лечение пациентов с МЛУ/  
ШЛУ возбудителя

4.1. Противотуберкулезные и  
антибактериальные препараты  
для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ

4.2. Режимы химиотерапии

4.3. Особенности  
формирования режима  
химиотерапии при  
использовании молекулярно-  
генетических методов  
определения лекарственной  
устойчивости возбудителя

4.4. Мониторинг  
эффективности химиотерапии

4.5. Мониторинг  
неблагоприятных побочных  
реакций лекарственных  
препаратов и терапия  
сопровождения

4.6. Коррекция  
неблагоприятных побочных  
реакций лекарственных  
препаратов

4.7. Лечение пациентов с МЛУ/  
ШЛУ ТБ в особых ситуациях

Развернуть все

2

A15. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ И  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

A16. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, НЕ ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ ИЛИ  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

Коллектив авторов

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.  
Аксенова Валентина Александровна, профессор, д.м.н.  
Эргешев Атаджол Эргешевич, профессор, д. м. н.  
Марьямдатов Андрей Олегович, член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.  
Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.п.  
Багдасарян Татев Рафиковна, к.м.п.  
Кожиксорова Оксана Геннадьевна, профессор, д.м.н.  
Ловачева Ольга Викторовна, профессор, д.м.н.  
Перфильев Андрей Владимирович, д.м.п.  
Картина Наталья Леопольдовна, д.м.п.  
Квакова Светлана Ивановна, к.м.п.  
Степанов Владимир Анатольевич, профессор, д.м.н.  
Скорыхин Сергей Николаевич, профессор, д.м.п.  
Баласанянц Георг Сисакович, профессор, д.м.п.  
Морозова Татьяна Ивановна, профессор, д.м.п.  
Валиев Рамил Шамилович, профессор, д.м.п.  
Казнирова Наталья Евгеньевна, профессор, д.м.п.  
Кавтешов Борис Яковлевич, к.м.п.  
Клепко Надежда Ивановна, к.м.п.  
Нарытшикова Лида Анатольевна, д.м.п.  
Пугачов Владимир Алексеевич, к.м.п.  
Попов Сергей Александрович, к.м.п.

3

Оглавление

|   |    |
|---|----|
| 1. Методология  | 4  |
| 2. Определенные причины развития  | 6  |
| 3. Диагностика МЛУ возбудителя  | 6  |
| 3.1. Методы лабораторной диагностики МЛУ ТБ   | 7  |
| 3.2. Алгоритм диагностики МЛУ ТБ  | 8  |
| 4. Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя  | 9  |
| 4.1. Противотуберкулезные и антибактериальные препараты для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ  | 9  |
| 4.2. Режимы химиотерапии  | 12 |
| 4.3. Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя | 20 |
| 4.4. Мониторинг эффективности химиотерапии  | 22 |
| 4.5. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов и терапия сопровождения   | 23 |
| 4.6. Коррекция неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов  | 28 |
| 4.7. Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ в особых ситуациях  | 31 |
| 4.8. Группы препаратов, рекомендуемых для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза                                | 32 |
| 4.9. Коллапсотерапия  | 33 |
| 4.10. Пред- и послеоперационное ведение больных МЛУ/ШЛУ ТБ  | 34 |
| 4.11. Организация лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ  | 35 |
| Приложение 1. Контрольный лист для назначения режима химиотерапии туберкулеза   | 37 |
| Приложение 2. Форма Контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии  | 39 |
| Приложение 3. Инструкция по заполнению Контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии                                       | 42 |



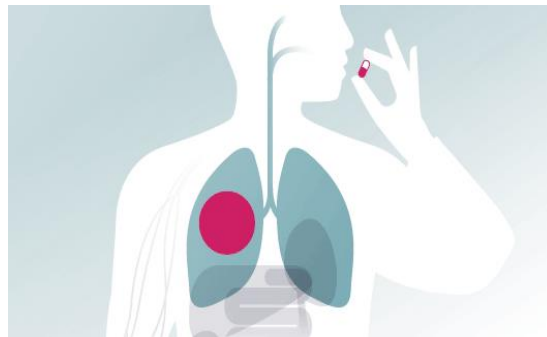
# Коллектив авторов

- Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.
- Аксенова Валентина Александровна профессор, д.м.н.
- Эргешов Атаджан Эргешович, профессор, д. м. н.
- Марьяндышев Андрей Олегович, член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.
- Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.н.
- Багдасарян Татев Рафиковна, к.м.н.
- Комиссарова Оксана Геннадьевна, профессор, д.м.н.
- Черноусова Лариса Николаевна, профессор, д.б.н.
- Севастьянова Элина Викторовна, д.б.н.
- Пузанов Владимир Алексеевич, к.м.н.
- Попов Сергей Александрович, к.м.н.
- Ловчева Ольга Викторовна, профессор, д.м.н.
- Перфильев Андрей Владимирович, д.м.н.
- Карпина Наталья Леонидовна, д.м.н.
- Каюкова Светлана Ивановна, к.м.н.
- Стаханов Владимир Анатольевич, профессор, д.м.н.
- Скорняков Сергей Николаевич, профессор, д.м.н.
- Баласанянц Гоар Сисаковна, профессор, д.м.н.
- Морозова Татьяна Ивановна, профессор, д.м.н.
- Валиев Рамиль Шамилович, профессор, д.м.н.
- Казимирова Наталья Евгеньевна, профессор, д.м.н.
- Казенный Борис Яковлевич, к.м.н.
- Барышникова Лада Анатольевна д.м.н.
- Клевно Надежда Ивановна к.м.н.



# Принципы лечения туберкулеза

- Своевременное начало лечения
- Длительное лечение
- Комплексное лечение
- Контролируемое лечение
- Рациональные организационные формы лечения, удобные для больного

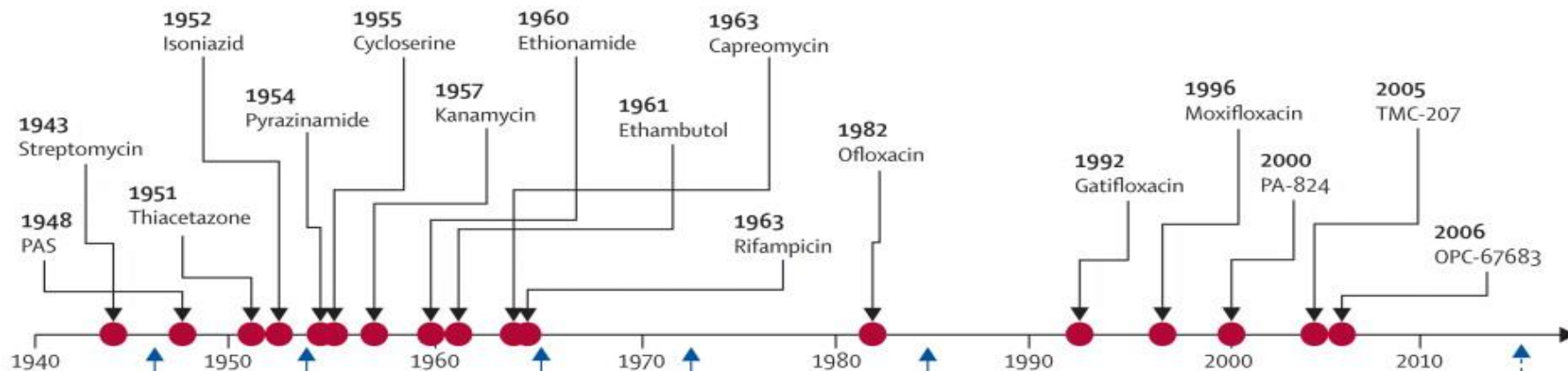


# Комплексное лечение туберкулеза

- **Химиотерапия – основной метод лечения туберкулеза**
- Патогенетическое лечение (иммунотерапия, антиоксидантная , витаминотерапия, белковые препараты и др)
- Коллапсотерапия
- Хирургическое лечение
- Гигиено-диетический режим
- Санаторно-климатическое лечение (реабилитация)



# Почему подходы к химиотерапии туберкулеза должны меняться?



По воздействию противотуберкулезных препаратов происходит накопление мутаций в генах МБТ:

40-е годы ЛУ к *S* после 4 месяцев монотерапии у 90% больных

40-60-е годы – ЛУ к *H, S, PAS* (0-39,2%)

80-90-е годы – **МЛУ** (ЛУ к *HR*)

2006 - **ШЛУ** (ЛУ к *HR + Ofx Km/Am/Cm*)

Первичная МЛУ ТБ в РФ в 2013 г. – 21,1%

ШЛУ ТБ – 10% от всех МЛУ ТБ (ВОЗ)

Благоприятный отдаленный результат лечения (Васильева И.А. и др., 2012):

- Чувствительный ТБ – 91,3%
- Полирезистентный ТБ – 76%
- МЛУ ТБ – 53,5%



# Проблемы в проведении химиотерапии туберкулеза

- Стандартные стартовые режимы химиотерапии
- Коррекция химиотерапии по результатам ТЛЧ
- Ожидание результата ТЛЧ по методу абсолютных концентраций – 2-3 месяца
- Ожидание результата ТЛЧ по ВАСТЕС – 21 день



***Риск амплификации ЛУ возбудителя***



*Необходимость оценки  
риска МЛУ по данным  
анамнеза перед началом  
лечения*



*Необходимость внедрения  
ускоренных молекулярно-  
генетических методов  
определения ЛУ МБТ*





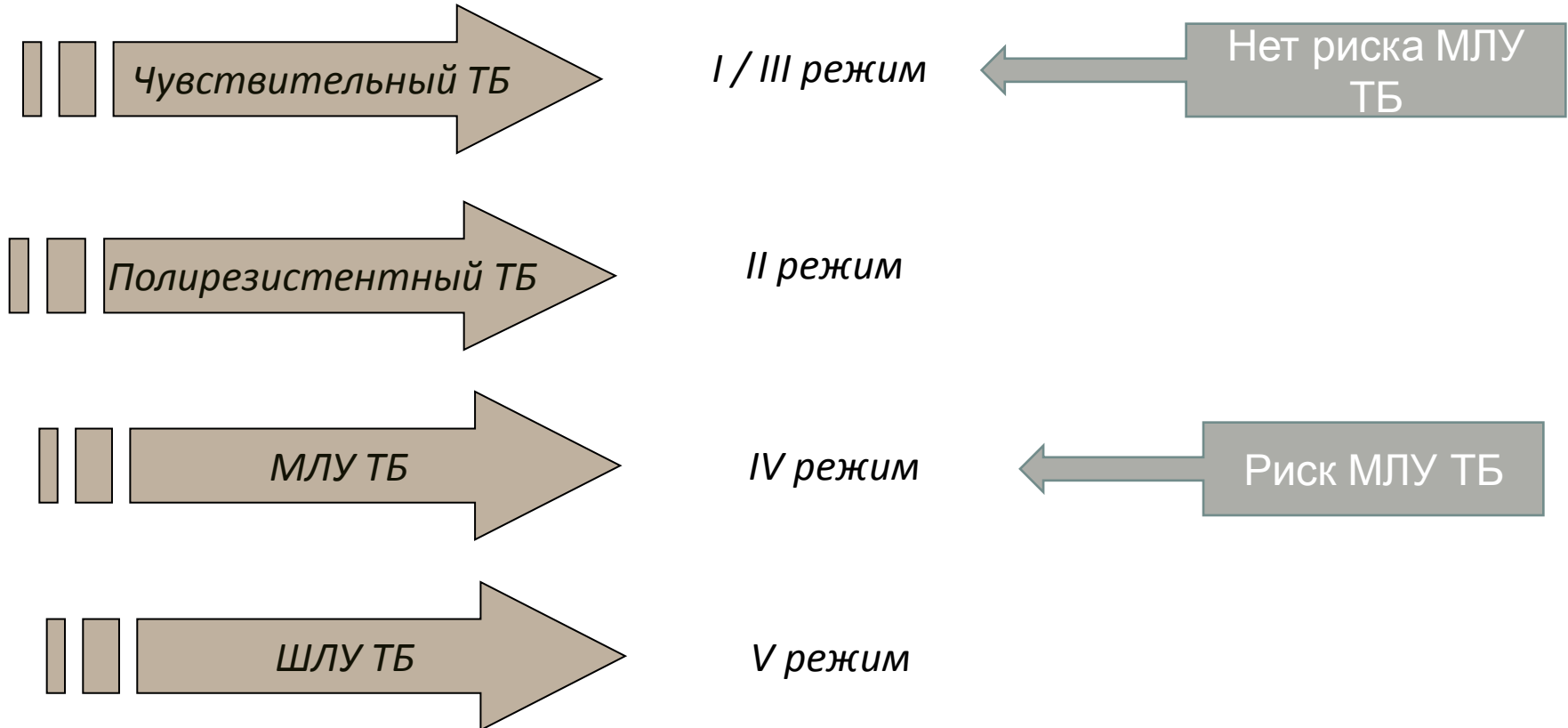
# Основные принципы химиотерапии ТБ

- *Химиотерапия по результатам быстрых методов определения ЛЧ МБТ*
- *Стандартные подходы*
- *Комбинированная химиотерапия 4-6 ПТП*
- *Двухфазная химиотерапия*
- *Исключение эмпирического режима ХТ препаратами 1 и 2 ряда одновременно*
- *Учет данных ЛУ МБТ у контактного лица*
- *Учет сведений о предшествующей терапии*
- *Своевременная коррекция при выявлении ЛУ МБТ*
- *Мониторинг и предупреждение побочных реакций*



**Основа выбора режима –  
результат ТЛЧ**

## **Режимы химиотерапии**



**Режимы без данных ТЛЧ должны быть не  
правилом, а исключением**

# Режимы химиотерапии

|                  | Режим   | Фазы курса химиотерапии   |  |
|------------------|---------|---|--|
|                  |         | Интенсивная   | Фаза продолжения   |
| Чувствительный   | I / III | 2-3 H R Z E[S]  | 4 H R / 4H R E<br>5 H R E  |
| Полирезистентный | II      | 3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E]<br>[Pto/Eto]                                   | 6 R Z Fq [E] [Pto/Eto]   |
| МЛУ ТБ           | IV      | 8 Cm [Km/Am] Lfx[Mfx]<br>Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Bq]<br>[E]               | 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS<br>Pto/Eto [ E] [Mfx]                             |
| ШЛУ ТБ           | V       | 8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd<br>PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto]<br>[Amx Imp Clr Mp] | 12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd<br>PAS [Lzd] [E ] [Pto/Eto] [Amx<br>Imp Clr Mp] |

**Определение ЛЧ МБТ к H, R, E, Am или Km, Ofx настоятельно рекомендуется**

# Химиотерапия по результатам быстрых методов определения ЛУ МБТ

- Позволяют изначально назначить больному адекватную химиотерапию
- Предотвращают амплификацию ЛУ МБТ в период ожидания результата ТЛЧ

## Чувствительность и специфичность различных молекулярно-генетических методов определения ЛУ МБТ

| Противотуберкулезные препараты | R            | H                            | Ofx          | E            | Am/Cm        |
|--------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Гены-мишени                    | <i>rpo B</i> | <i>kat G</i><br><i>inh A</i> | <i>gyr A</i> | <i>emb B</i> | <i>rrs</i>   |
| <b>Se</b>                      | 94 - 100%    | 84,2 - 95,3%                 | 70,3 -90,7%  | 56,2 – 59%   | 21,2 – 99,4% |
| <b>Sp</b>                      | 90,9 - 100%  | 94,4 – 100%                  | 96 -100%     | 56-100%      | 72 - 100%    |

Устойчивость к R - маркер МЛУ



# Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов

Назначение и коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

1. На основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.
2. На основании результата ТЛЧ на жидких или плотных питательных средах к препаратам основного и резервного ряда.

## Молекулярно-генетические методы определения лекарственной устойчивости возбудителя

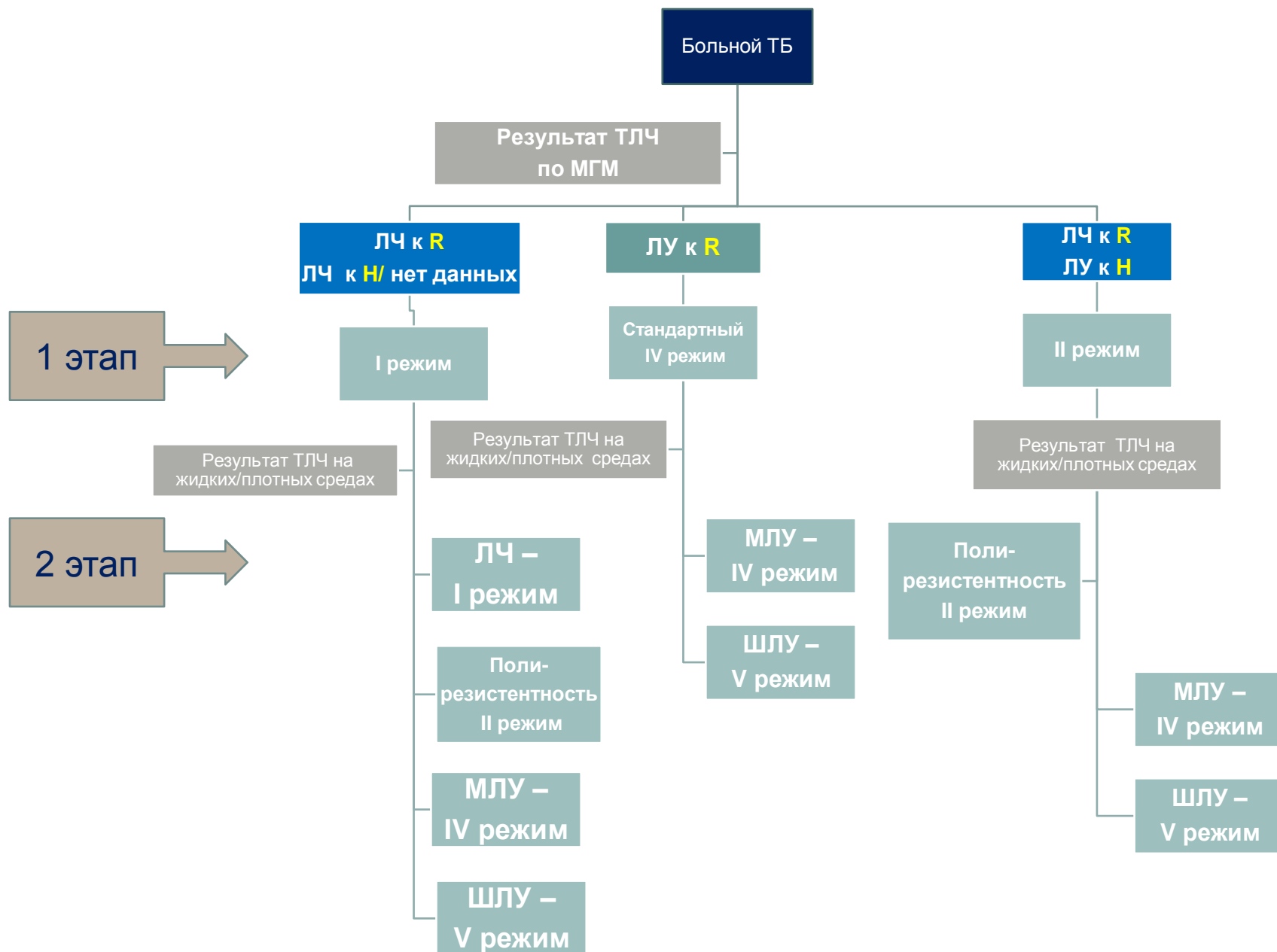
- Gene Xpert MTB/RIF (R) : 90 мин
- Мультиплексная ПЦР (Синтол) (HR Fq): 5,5 ч
- ТБ –Биочип (HR Fq) : 24 ч
- ДНК – стриповый Hain Lifescience ( HRE Fq Am/Cm): 5ч



# Химиотерапия по результатам GeneXpert



# Выбор режима химиотерапии на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя МГМ



# ДНК-стриповая технология (Hain Lifescience GmbH, Germany)

*GenoType MTBDRplus*



Определяет ЛУ к **R** и **H**

*GenoType MTBDRsl*



Определяет ЛУ к **E**, **Fq** и **Am/Cm**



## Химиотерапия по данным ДНК-стрипового метода

- Чувствительность сохранена - 1 режим ХТ
- Устойчивость к **H** - 2 режим при полирезистентности
- при ЛУ к **HE** - **E** исключается
- Устойчивость к **HR** - 4 режим ХТ (МЛУ ТБ)  
HRE - **E** не включается в режим  
HRKm/Cm - назначается **Cm**
- Устойчивость к **HR Fq** - 5 режим ХТ (ШЛУ ТБ)





## Факторы, влияющие на эффективность химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ

| <i>Факторы</i>                 | <i>Число больных</i> | <i>БК(-) посевом через 6 месяцев ХТ</i> | <i>БК(+) посевом через 6 месяцев ХТ</i> | <i>ОШ</i>   | <i>ДИ 95%</i> | <i>p</i>        |
|--------------------------------|----------------------|---|---|-------------|---------------|-----------------|
| Чувствительность к Fq          | 41                   | 38 (92,8%)                              | 3                                       | <b>5,07</b> | 1,05-27,52    | <b>&lt;0,05</b> |
| Чувствительность к Am\Cm       | 53                   | 45 (84,9%)                              | 8                                       | 1,3         | 0,23-6,63     | >0,05           |
| Чувствительность к E           | 37                   | 29 (78,4%)                              | 8                                       | 0,38        | 0,07-1,79     | >0,05           |
| Впервые выявленное заболевание | 27                   | 24 (64,9%)                              | 3                                       | 1,88        | 0,39-10,09    | >0,05           |

# Важно:

- Лечение, назначенное по результатам МГМ, может быть скорректировано по данным культуральных методов
- При расхождении данных ТЛЧ мол-ген методом и методом посева **необходимо учитывать ЛУ вне зависимости от метода определения**

# Изучение влияния контакта с больными туберкулезом на спектр ЛУ впервые выявленных больных (Орловская область, 2011)

|  | 2007              | 2011              |
|--|-------------------|-------------------|
| <b>Количество впервые выявленных больных, из них</b> | <b>426 (100%)</b> | <b>347 (100%)</b> |
| Установлен контакт                                   | <b>8,2%</b>       | <b>12,1%</b>      |
| Совпадений по HR                                     | <b>100%</b>       | <b>81,3%</b>      |
| Совпадений по препаратам 1 ряда                      | <b>87,5%</b>      | <b>78,1%</b>      |

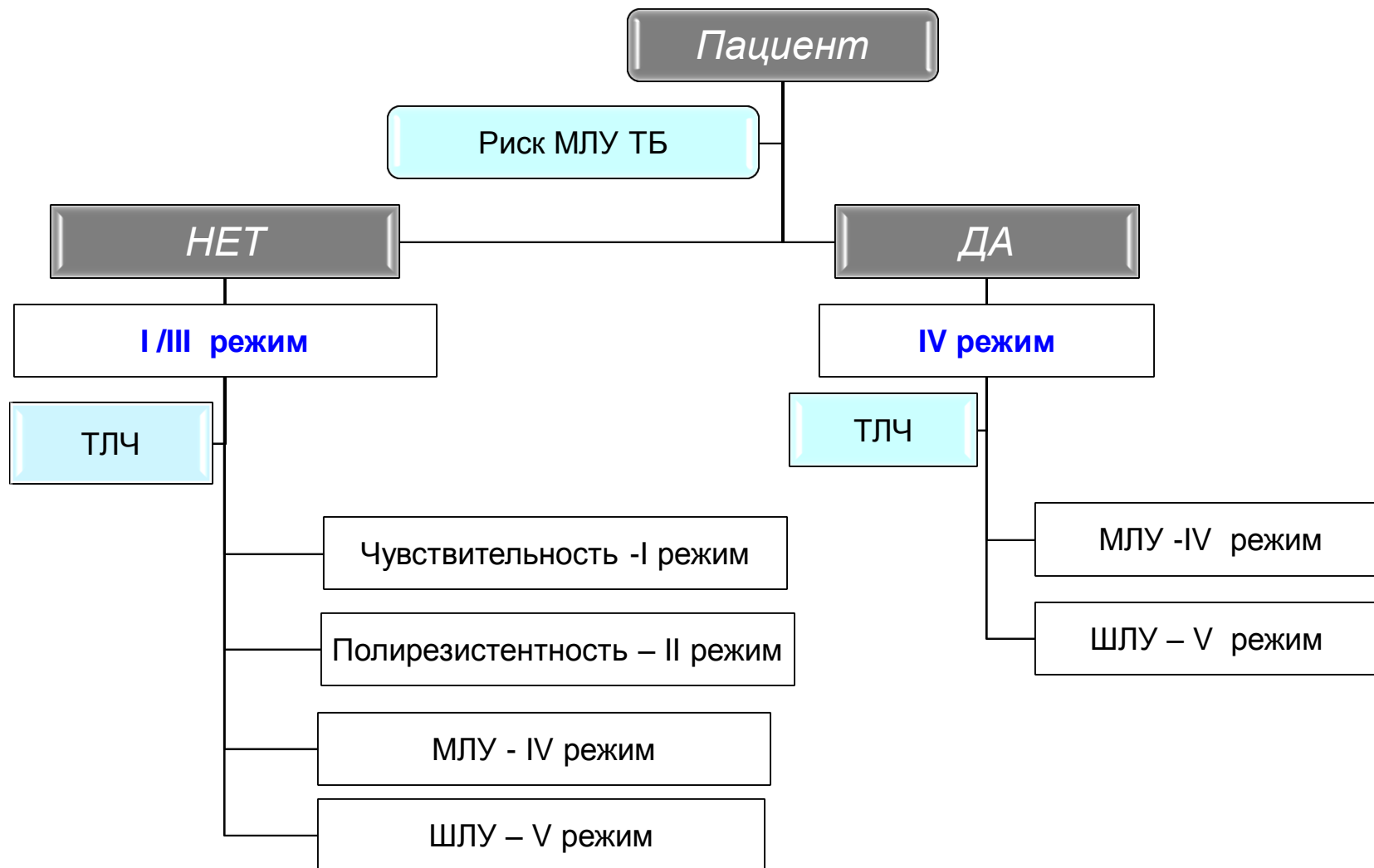


# **Высокий риск МЛУ ТБ**

- **заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ**
  - **больные туберкулёзом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза**
  - **больные с рецидивом туберкулеза и др. случаями повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину**
  - **при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ**



# Выбор режима химиотерапии при неизвестной ЛЧ МБТ



# **В лечении больных туберкулезом применяются:**

**Препараты 1-го ряда (основные противотуберкулезные):**

изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин

**Препараты 2-го ряда (резервные противотуберкулезные):**

канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин

**Препараты 3-го ряда :**

линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем



# Принципы химиотерапии больных МЛУ ТБ

- Интенсивная фаза лечения больных МЛУ ТБ должна включать как минимум четыре эффективных противотуберкулезных препарата второго ряда и пиразинамид.
- Препарат считается эффективным с наибольшей вероятностью, если:
  - МБТ чувствительны к этому препарату по данным ТЛЧ (для аминогликозидов, полипептида и фторхинолонов);
  - МБТ чувствительны к препаратам с высокой перекрестной резистентностью;
  - препарат не был частью неэффективного режима у больного;
  - препарат не был частью неадекватного режима химиотерапии в период ожидания результата ТЛЧ (для культуральных методов ТЛЧ);
  - МБТ источника инфекции чувствительны к этому препарату (по ТЛЧ источника инфекции, если он установлен);
  - МБТ больных с подобным анамнезом заболевания обычно чувствительны к этому препарату (по данным популяционных исследований и при сомнительном результате определения ЛЧ).



# Принципы химиотерапии больных МЛУ ТБ

- Если действенность препарата второго ряда сомнительна на основании данных анамнеза при отсутствии результатов ТЛЧ, то этот препарат нельзя считать одним из четырех наиболее эффективных.
- В лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя должны использоваться последние генерации фторхинолонов.
- В режиме с бедаквилином применяется левофлоксацин в дозе 1,0. По завершении курса бедаквилина в составе режима химиотерапии левофлоксацин рекомендуется заменить на моксифлоксацин.
- Пациенты должны принимать все препараты (всю суточную дозу), включенные в режим химиотерапии, под непосредственным контролем медицинского персонала в течение всего курса лечения.
- Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения.





# Перекрестная резистентность

| <i>Препараты</i>            | <i>Перекрестная резистентность</i>   |
|-----------------------------|--|
| Рифабутин                   | Рифампицин и рифабутин имеют высокую перекрестную резистентность.  |
| Тиоамиды                    | Имеют 100% перекрестную резистентность.<br>При устойчивости к изониазиду с мутацией в гене <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиоамидам.  |
| Аминогликозиды и полипептид | Амикацин и канамицин имеют высокую перекрестную резистентность.<br>Аминогликозиды и капреомицин имеют низкую перекрестную резистентность.  |
| Фторхинолоны                | Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях <i>in vitro</i> доказано, что некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций при устойчивости к офлоксацину. |



# Алгоритм назначения аминогликозидов/полипептида

- Обычная схема:  $Km/Am \rightarrow Cm$

- Предпочтительная схема:

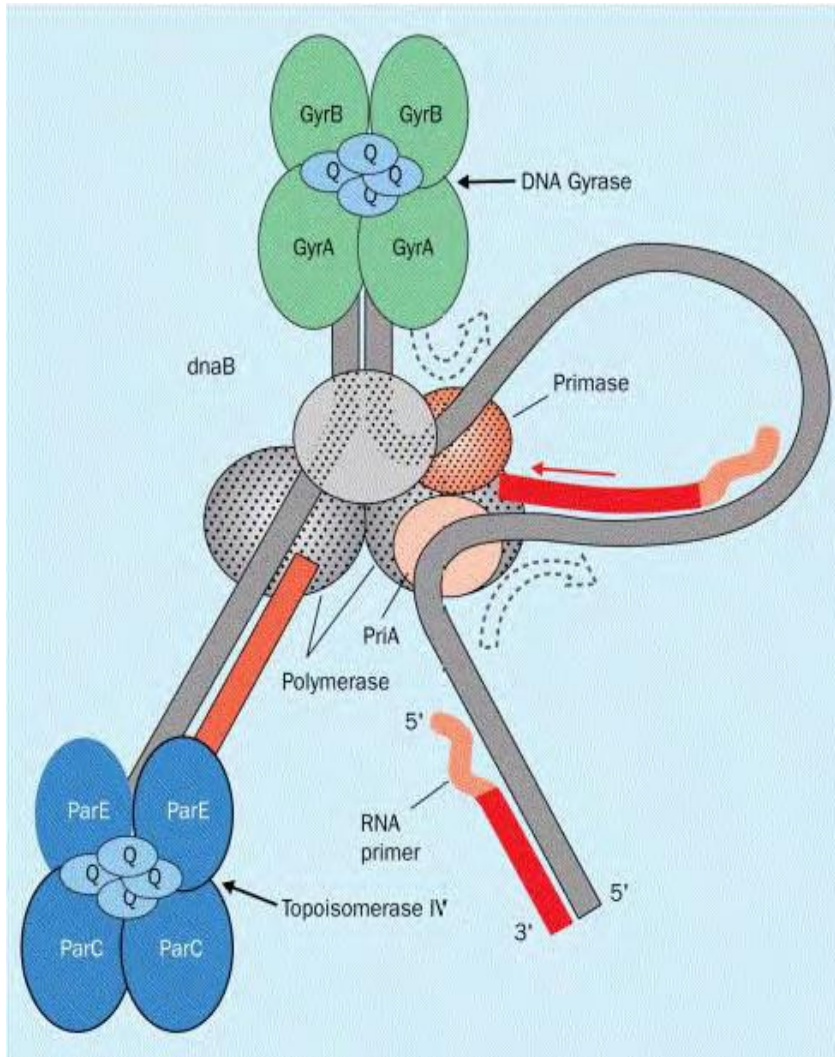
$Cm \rightarrow Km/Am$

- $Cm$ : менее нефро- и ототоксичен
- $Km$  и  $Am$ : реже вызывает дисбаланс электролитов ( по сравнению с капреомицином)
- Высокий уровень ЛУ к  $Km$  и  $Am$



# Фторхинолоны

## Механизм действия



ДНК –гираза и топоимераза IV участвуют в репликации ДНК микобактерий

Фторхинолоны связывают один или оба эти комплекса в зависимости от свойств фторхинолонов

Фторхинолоны последнего поколения проявляют активность в отношении:

ДНК –гиразы и топоимеразы IV

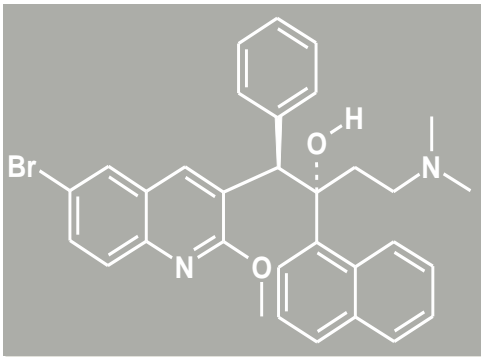
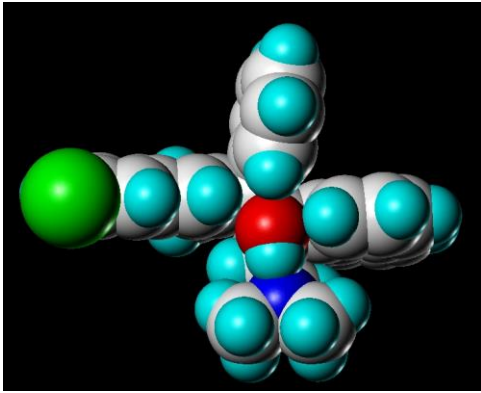


Мутации в гене *katG* -  
***высокая степень устойчивости к  
изониазиду !***



# BEDAQUILINE (TMC207)

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ КЛАССА ДИАРИЛХИНОЛИНОВ

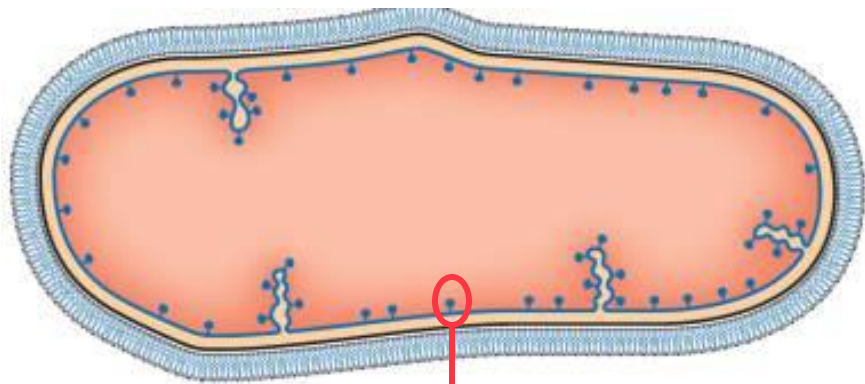


**Рекомендован  
ВОЗ, CDC, РФ  
для лечения  
больных МЛУ ТБ**

- Зарегистрирован в РФ в октябре 2013 года
- Мишенью бедаквилаина является аденозин-5'-трифосфат-АТФ-синтаза микобактерий
- Отсутствует перекрестная резистентность с другими противотуберкулезными препаратами
- Демонстрирует селективность в отношении микобактериальной (прокариотической) АТФ-синтазы
- Оказывает бактерицидное действие как на реплицирующиеся, так и на нереплицирующиеся МБТ

Показал высокую эффективность лечения у больных МЛУ ТБ:

эффективное лечение к 120 неделе - 57,6% в группе бедаквилаина и 31,8% - в группе плацебо ( $p=0,003$ ) [ВОЗ, 2013]



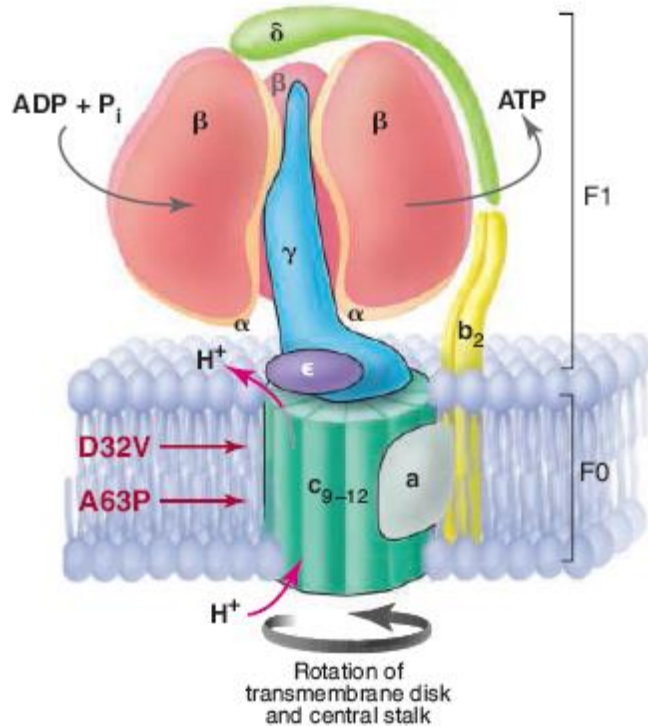
# Механизм действия

Мишень бемаквилина -  
аденозин-5'-трифосфат  
(АТФ) синтаза микобактерий



Бемаквлин ингибирует  
протонный насос за счет  
связывания с субъединицей С  
АТФ-синтазы,

Механизм резистентности  
микобактерий к  
бемаквилину связан с  
возникновением мутаций в  
*atpE* гене



# РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БЕДАКВИЛИНА

Бедаквилин может быть включен в режим лечения МЛУ ТБ, если

- эффективный режим лечения, содержащий 4 противотуберкулезных препарата второго ряда согласно рекомендаций ВОЗ, не может быть разработан;
- есть документально подтвержденные доказательства устойчивости к любым фторхинолонам.

Кроме того,

- бедаквилин должен использоваться с осторожностью у лиц, живущих с ВИЧ, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сахарный диабет) или у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками из-за ограниченного количества или отсутствия информации;
- бедаквилин не должен добавляться к неэффективному режиму химиотерапии;
- необходимо проведение ЭКГ перед началом лечения и мониторинг удлинения интервала **QT** в период лечения;
- необходим мониторинг компенсации сопутствующих заболеваний сердца и печени в период химиотерапии туберкулеза.

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

Interim policy guidance



# Лекарственные взаимодействия

*Антибиотики группы рифампицина (рифампицин, рифабутин, рафапентин)*

Снижение концентрации бедаквилина

*Кетоконазол*

Повышение концентрации бедаквилина

*HZEKmCsOfI*

Не изменяли концентрацию бедаквилина

*Антиретровирусные препараты*

Лопинавир/ритонавир – увеличивали концентрацию бедаквилина

Невирапин – не изменял концентрацию бедаквилина

! Клинические данные по совместному применению антиретровирусных препаратов и бедаквилина у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ отсутствуют

*Препараты, удлиняющие интервал QT (фторхинолоны, макролиды, клофазимин)*

Синергический или аддитивный эффект





# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ

## Назначение режима с использованием Бедаквилина

- В режиме химиотерапии МЛУ туберкулеза (IV) бедаквилин назначается :
  - ❖ при невозможности составить режим из 5-ти препаратов основного и резервного ряда при условии чувствительности к 3-м препаратам и более
  - ❖ в качестве 6-го препарата в базовом IV режиме химиотерапии
- В режиме химиотерапии ШЛУ туберкулеза (V) бедаквилин назначается:  
при чувствительности МБТ к 3 и более противотуберкулезным препаратам из назначаемой комбинации
- Бедаквилин не применяется совместно с моксифлоксацином, пациенту должен быть назначен левофлоксацин в дозе 1,0.
- Назначение бедаквилина при прочих условиях является недопустимым
- Не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии.



# **ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ**

- Лечение с использованием Бедаквилина проводится в профильных НИИ или в медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта РФ исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации

## только при следующих условиях:

- наличии бактериологической лаборатории, обеспечивающей проведение исследования по определению лекарственной чувствительности возбудителя к H, R, Km/Am, Cm и Ofx.
- данная лаборатория должна иметь сертификат ФСВОК по оценке качества ее работы по разделу «определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза» с результатами совпадений по H и R не менее 95%.
- доля пациентов, прервавших лечение и выбывших из Субъекта РФ должна составлять менее 5% для впервые выявленных больных туберкулезом и менее 10 % для случаев повторного лечения по последним данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ»



# Составление режима ХТ МЛУ ТБ при известных данных ТЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда

ПТП 1 ряда

Амино-  
гликозиды/  
полипептид

Фтор-  
хинолоны

Этионамид/  
Протионамид

~~И~~  
~~Р~~

Z

E

•Cm

•Km/Am

Lfx

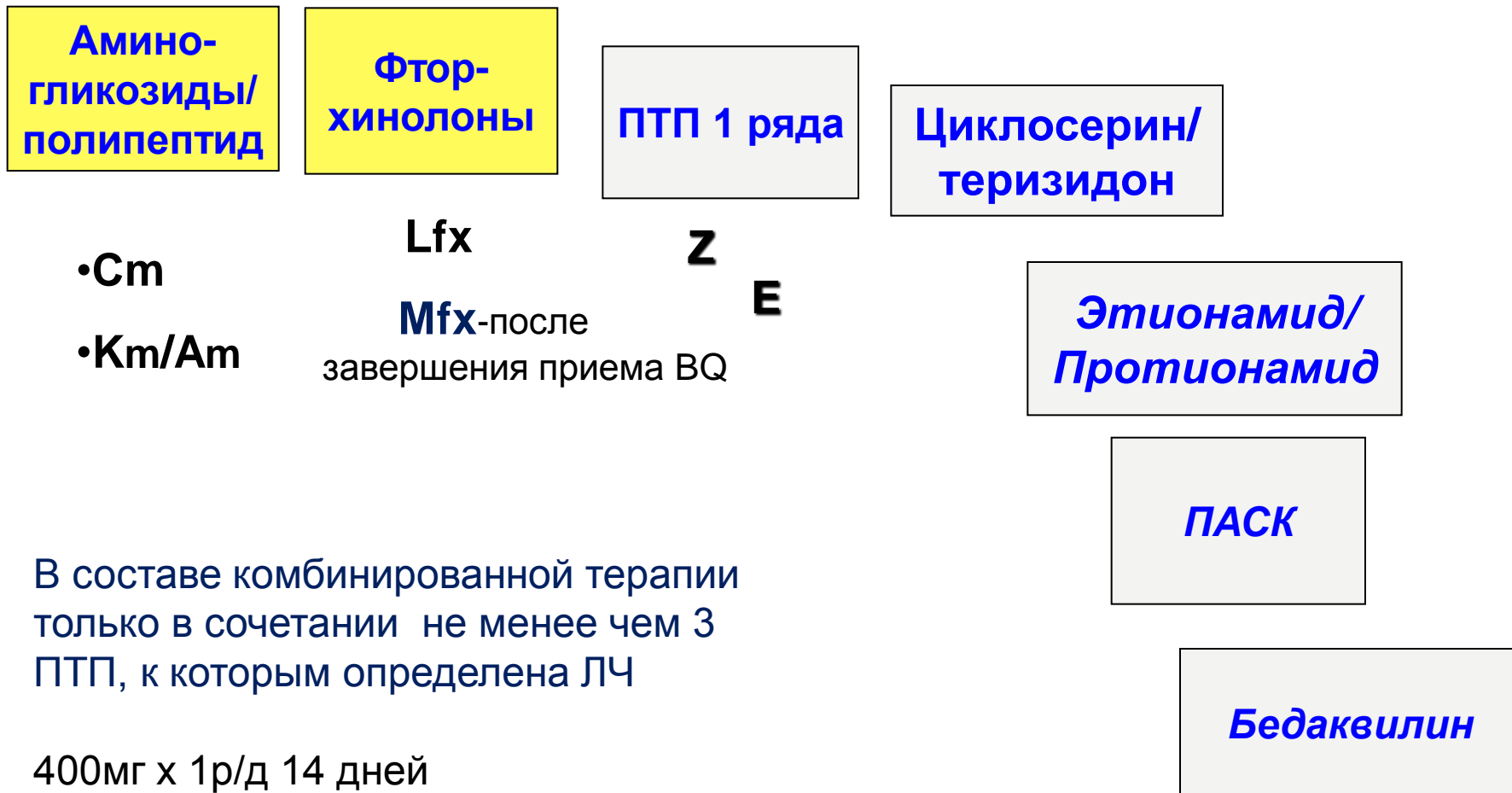
Mfx

Циклосерин/  
теризидон

ПАСК



# Составление режима ХТ преШЛУ-ТБ при известных данных ТЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда с бедаквилином



В составе комбинированной терапии только в сочетании не менее чем 3 ПТП, к которым определена ЛЧ

400мг х 1р/д 14 дней

200мг х 3р/нед (с интервалом приемов не менее 48ч) (600мг/нед) 22 недели



# Длительность ХТ при МЛУ ТБ

- *Длительность интенсивной фазы должна составлять **8 месяцев** и более до получения **2-х** последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц*
- *Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев*
- *Общая длительность химиотерапии МЛУ ТБ – 18-24 месяца*



# Факторы, повышающие эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ

- **Использование в режиме химиотерапии последних поколений фторхинолонов**, (adjusted odds ratio [aOR]: 2.5 [95% CI 1.1–6.0]), **этионамида или протионамида** (aOR: 2.3 [1.3–3.9]), назначение 4 эффективных препаратов в интенсивной фазе лечения (aOR: 2.7 [1.7–4.1]) 3 или более в фазе продолжения лечения (aOR: 4.5 [3.4–6.0]). [Shame D. Ahuja, 2012]
- **Назначение бедаквила** - доля больных, у которых было достигнуто эффективное лечение к 120 неделе, составила 57,6% в группе бедаквила и 31,8% - в группе плацебо (p=0,003) [ВОЗ, 2013]
- **Использование хирургических вмешательств** - мета-анализ 24 исследований показал значительную ассоциацию с эффективным лечением (OR 2.24, 95%CI 1.68–2.97) [Marrone MT, 2013]



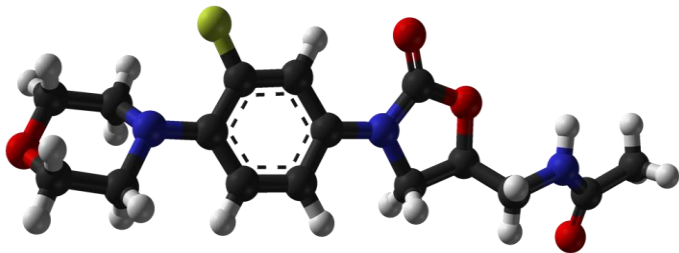
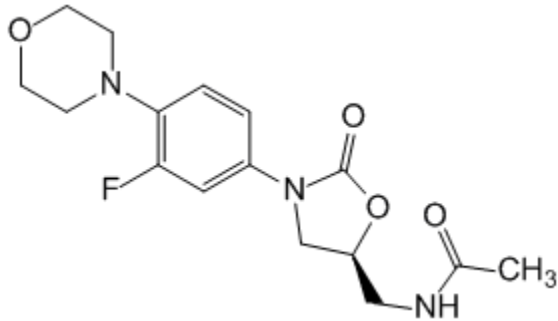
# Эффективность лечения больных МЛУ ТБ с устойчивостью к офлоксацину (мета-анализ, 194 пациента, 16 стран)

|                          |     |     |          |      |        |
|--------------------------|-----|-----|----------|------|--------|
| Линезолид                | No  | 32  | 16 (50)  | 1.57 | <0.001 |
|                          | Yes | 162 | 127 (78) |      |        |
| Высокие дозы изониазида  | No  | 178 | 129 (72) | 1.21 | 0.25   |
|                          | Yes | 16  | 14 (88)  |      |        |
| Клофазимин               | No  | 129 | 101 (78) | 0.83 | 0.04   |
|                          | Yes | 65  | 42 (65)  |      |        |
| Амоксициллина клавуланат | No  | 138 | 102 (74) | 0.99 | 0.92   |
|                          | Yes | 56  | 41 (73)  |      |        |
| Кларитромицин            | No  | 110 | 78 (71)  | 1.09 | 0.31   |
|                          | Yes | 84  | 65 (77)  |      |        |
| Карбапенемы              | No  | 178 | 131 (74) | 1.02 | 1.00   |
|                          | Yes | 16  | 12 (75)  |      |        |

*Kwok-Chiu Chang. WHO Group 5 Drugs and Difficult Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Systematic Review with Cohort Analysis and Meta-Analysis. Antimicrob Agents Chemother. Sep 2013; 57(9): 4097–4104.*



# Линезолид- антибиотик класса оксазолидинонов



N-[[[(5S)-3-[3-Фтор-4-(4-морфолинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Активен в отношении аэробных грамположительных, некоторых аэробных грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов

+

демонстрирует активность в отношении *M. tuberculosis*, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью

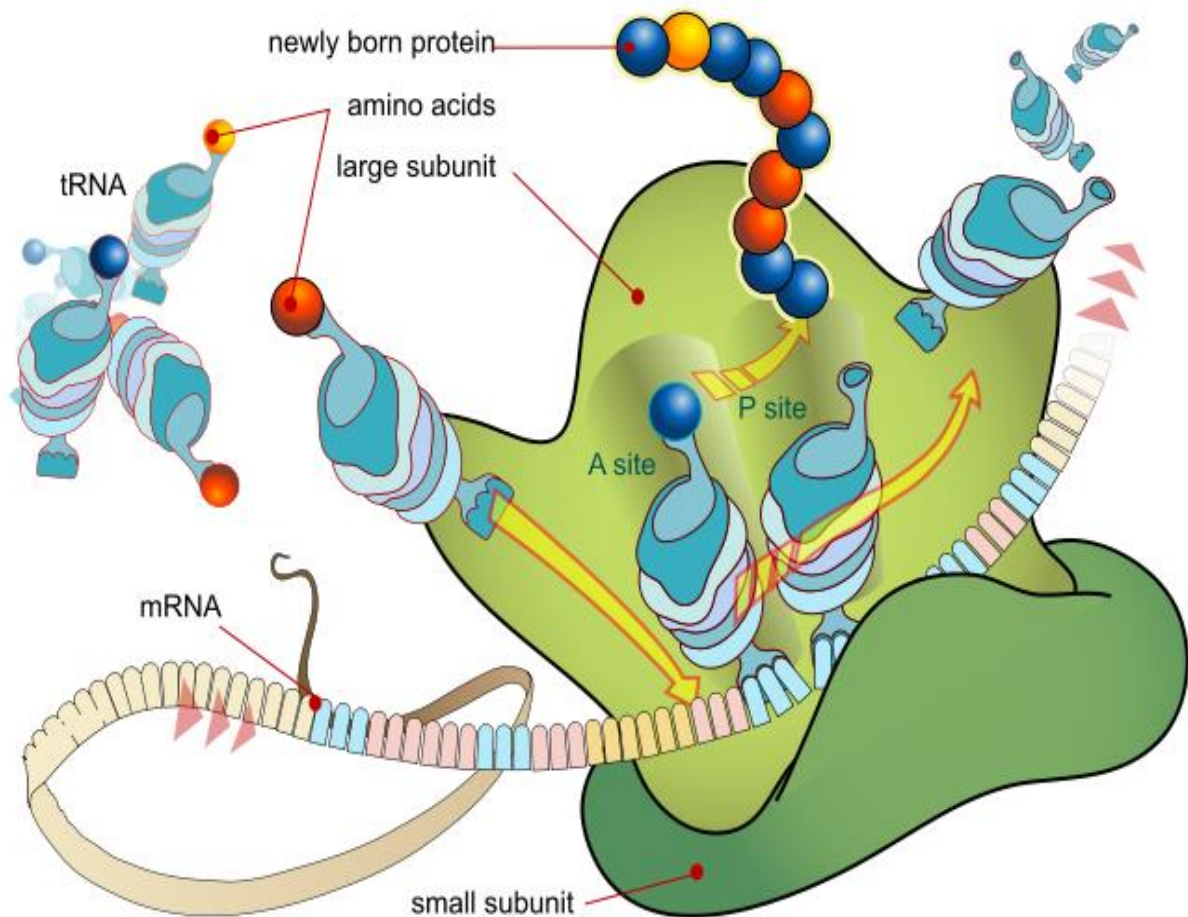
- Способ введения: *per os* или В/В
- Суточная доза: 1200 мг (по 600 мг 2 р/день)

Через 4-6 недель доза снижается до 600 мг/сут





# Механизм действия линезолида



**Ингибирует синтез  
белка**

Нарушает трансляцию  
белка в рибосомах

Предотвращает  
образование  
иницирующего  
комплекса, состоящего  
из 30S и 50S субъединиц  
рибосомы, тРНК и мРНК

Связывается с 23S  
частью 50S субъединицы  
(центр действия  
пептидил трансферазы)



# Составление режима ХТ ШЛУ-ТБ при известных данных ТЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда с бедаквилином

Капреомицин

Бедаквилин

Левифлоксацин -1,0



Моксифлоксацин

Пиразинамид

Циклосерин

Этионамид/  
Протионамид

ПАСК

АШСД с  
противо-  
туберкулезной  
активностью

**Линезолид**

Имипенем

Амоксициллин/  
Клавулановая кислота

Кларитромицин

Имипенем

В составе  
комбинированной  
терапии только в  
сочетании не менее  
чем 3 ПТП, к которым  
определена ЛЧ

400мг x 1р/д 14 дней  
200мг x 3р/нед (с  
интервалом приемов не  
менее 48ч)(600мг/нед)  
22 недели



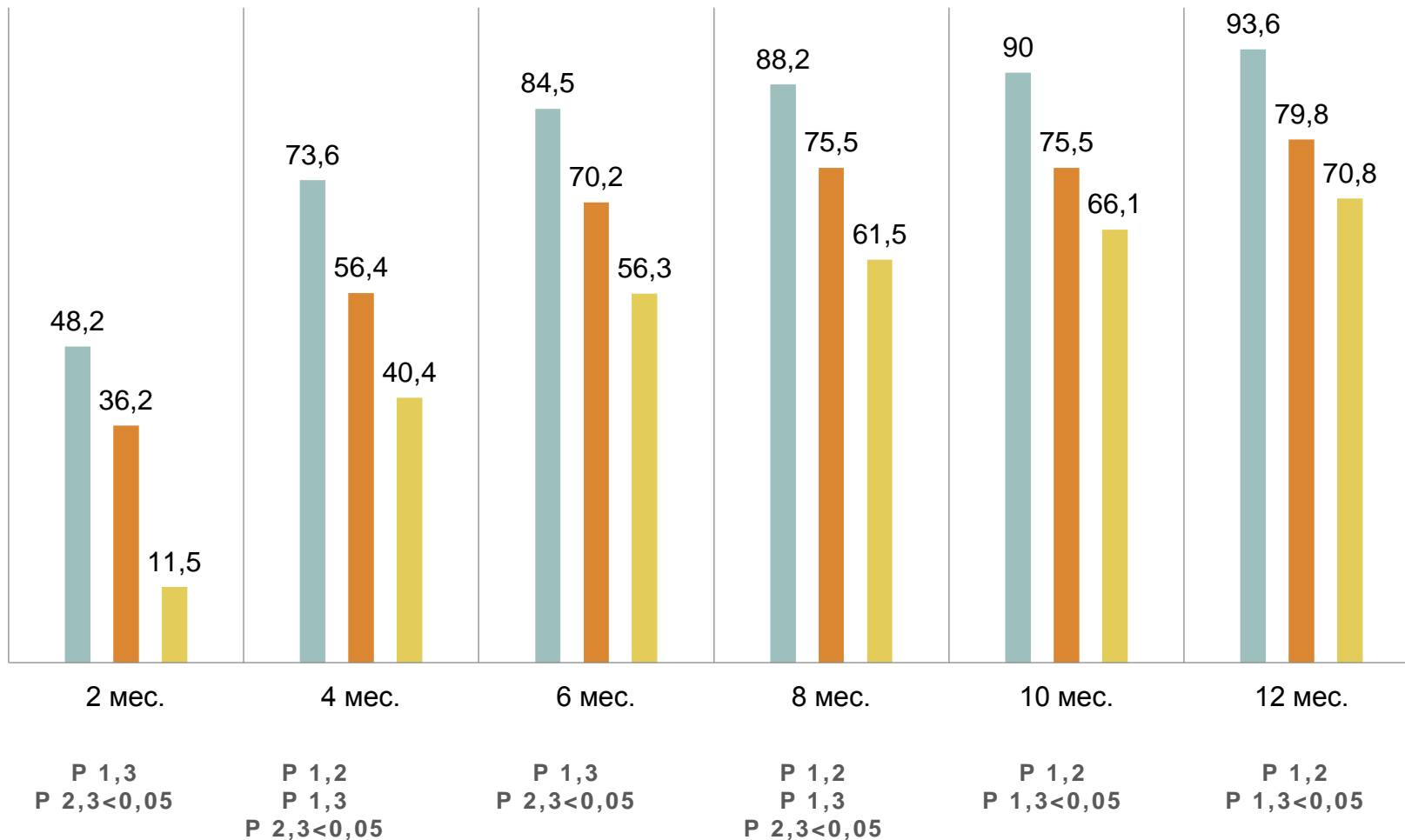
# Длительность ХТ при ШЛУ ТБ

- *Длительность интенсивной фазы должна составлять **8 месяцев** и более до получения **4-х** последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц*
- *Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев*
- *Общая длительность химиотерапии МЛУ ТБ – 18-24 месяца*



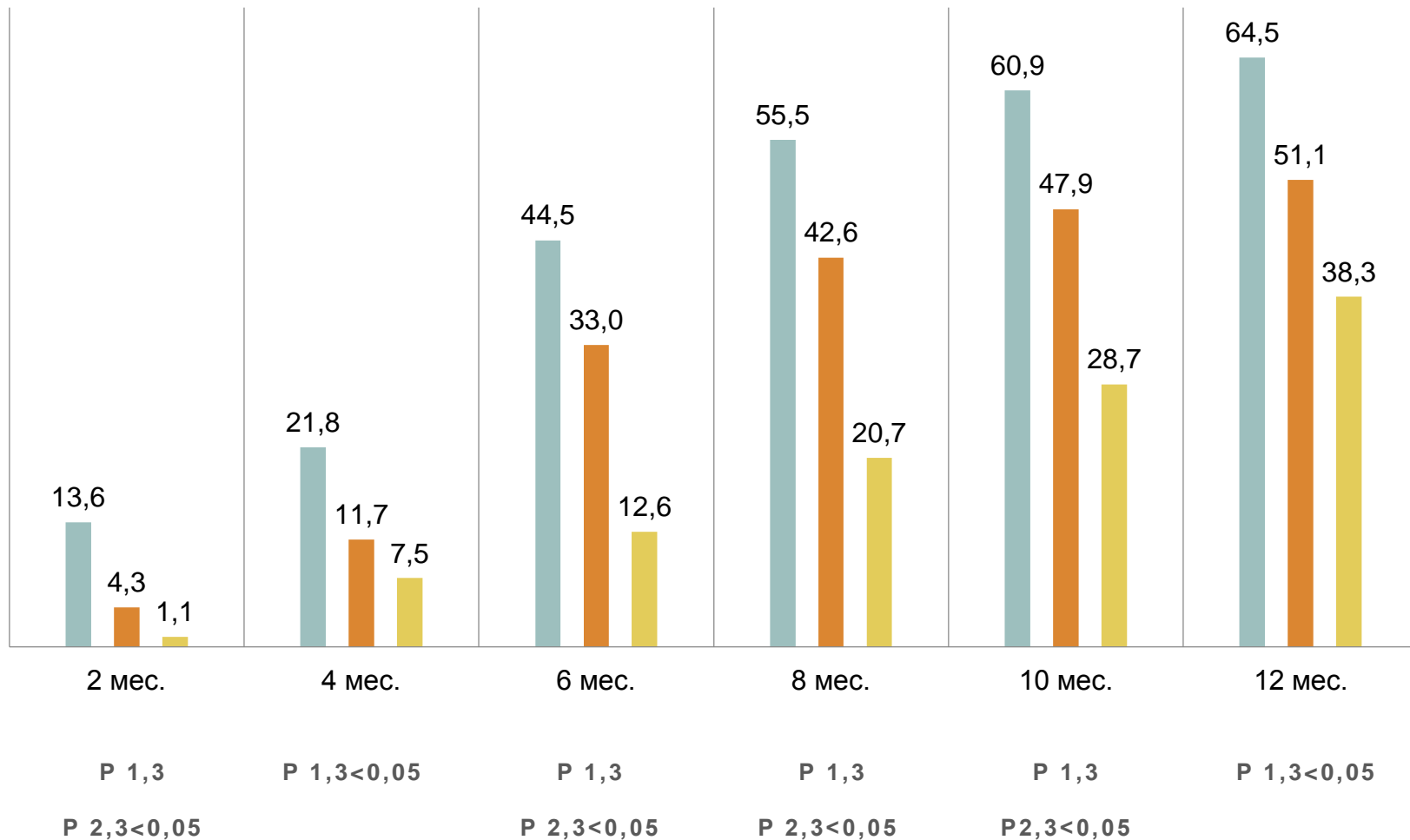
# Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ по прекращению бактериовыделения культуральным методом в зависимости от спектра ЛУ (N=378)

■ 1 (МЛУ) n=110    ■ 2 (преШЛУ) n=94    ■ 3 (ШЛУ) n=174



# эффективность лечения больных МЛУ/ТБ по закрытию полостей распада в зависимости от спектра ЛУ (N=378)

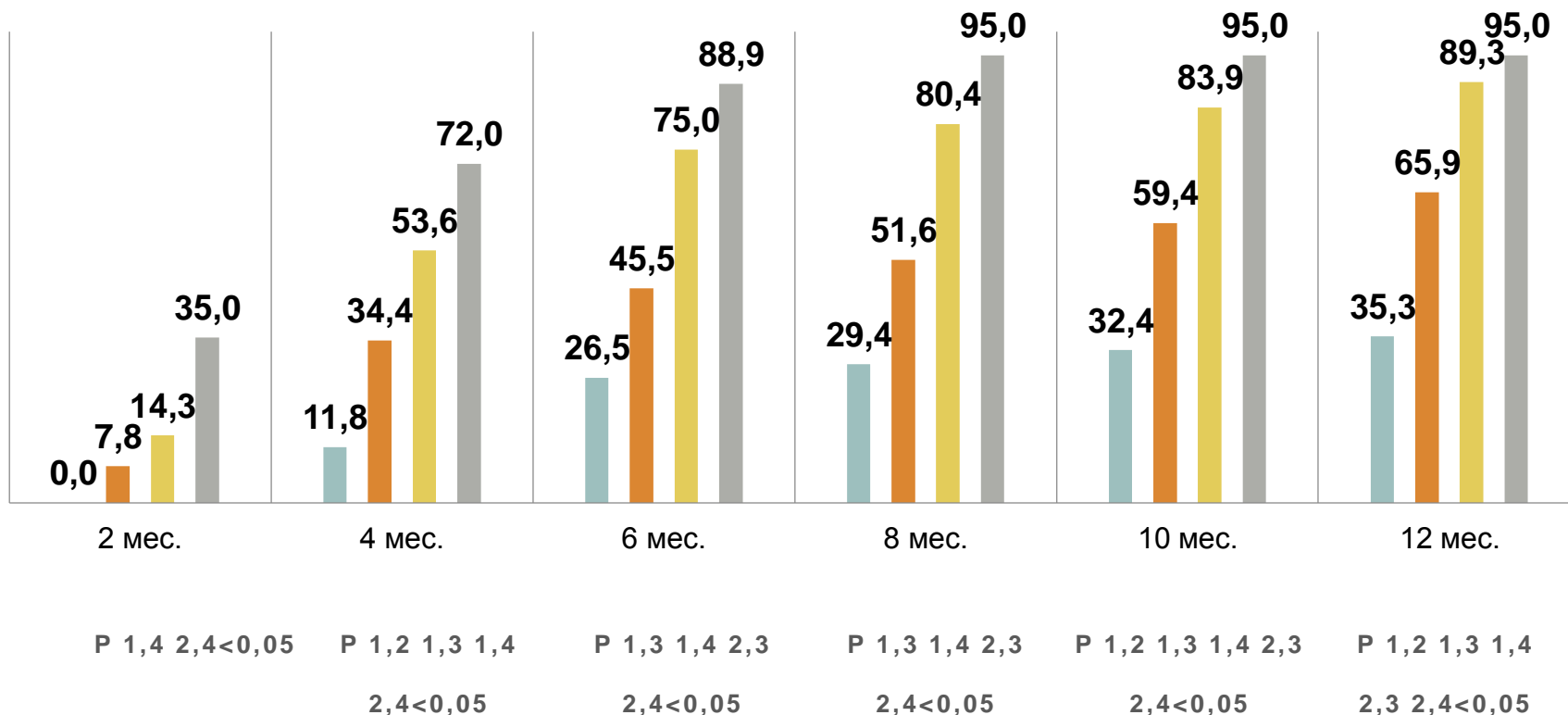
■ 1 (МЛУ) n=110    ■ 2 (преШЛУ) n=94    ■ 3 (ШЛУ) n=174



# Эффективность лечения больных ШЛУ ТБ по прекращению бактериовыделения культуральным методом в зависимости от режима ХТ (n=174)

Z(E) Cm (Km/Am) Cs/Trd (Pto) (PAS) +

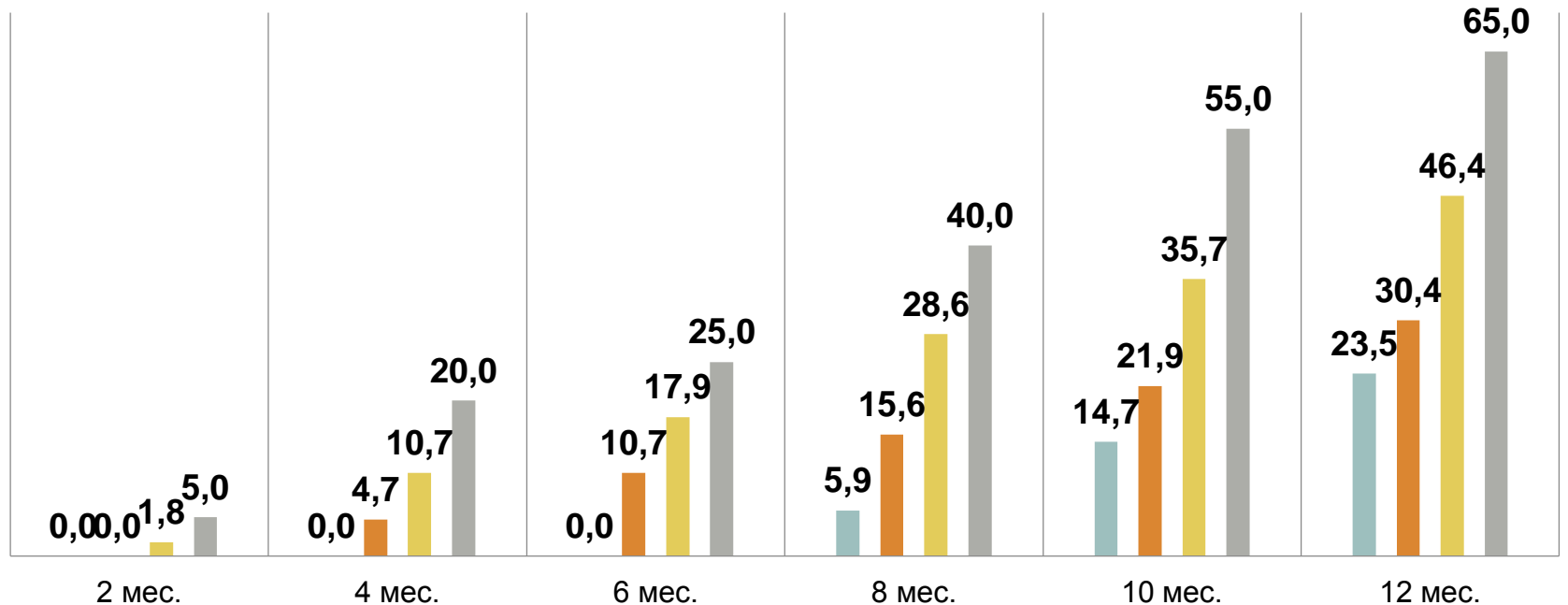
- 1 группа (Ofx) n=34
- 2 группа (Mfx+Clr+Amx) n=64
- 3 группа (Mfx+Lzd) n=56
- 4 группа (Lzd+Bq) n=20



# Эффективность лечения больных ШЛУ ТБ по закрытию полостей распада в зависимости от режима ХТ (N=174)

Z(E) Cm (Km/Am) Cs/Trd (Pto) (PAS) +

- 1 группа (Ofx) n=34
- 2 группа (Mfx+Clr+Amx) n=64
- 3 группа (Mfx+Lzd) n=56
- 4 группа (Lzd+Bq) n=20



P 1,3 1,4  
2,4<0,05

P 1,4 2,4<0,05

P 1,4 2,4<0,05



# Побочные реакции во время химиотерапии (% больных ШЛУ ТБ)

| Побочная реакция              | 1 группа (Ofx)<br>n=34 | 2 группа<br>(Mfx+Clr+Amx)<br>n=64 | 3 группа<br>(Mfx+Lzd) n=56 | 4 группа<br>(Lzd+Bq) n=20 |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Панкреатит                    | 23,5                   | 26,6                              | 25,0                       | 25,0                      |
| Гастрит                       | 2,9                    | 4,7                               | 5,4                        | 5,0                       |
| Диарея                        | 23,5                   | 26,6                              | 28,6                       | 30,0                      |
| Гепатит                       | 2,9                    | 17,2                              | 3,6                        | 5,0                       |
| Головные боли/Головокружение  | 5,9                    | 9,4                               | 10,7                       | 10,0                      |
| Нарушения сна                 | 5,9                    | 9,4                               | 14,3                       | 15,0                      |
| Периферическая нейропатия     | 5,9                    | 9,4                               | 21,4                       | 20,0                      |
| Судороги                      | 0,0                    | 0,0                               | 0,0                        | 0,0                       |
| Психоз                        | 5,9                    | 7,8                               | 12,5                       | 10,0                      |
| Нарушения слуха/ Шум в ушах   | 5,9                    | 7,8                               | 8,9                        | 10,0                      |
| Нарушения зрения              | 0,0                    | 0,0                               | 0,0                        | 0,0                       |
| Электролитные нарушения       | 20,6                   | 21,9                              | 23,2                       | 25,0                      |
| Аллергические реакции         | 32,4                   | 37,5                              | 30,4                       | 30,0                      |
| Почечная недостаточность      | 0,0                    | 0,0                               | 0,0                        | 0,0                       |
| Удлинение интервала QT на ЭКГ | 0,0                    | 7,8                               | 8,9                        | 10,0                      |
| Аритмии                       | 2,9                    | 7,8                               | 8,9                        | 10,0                      |
| Артралгии                     | 29,4                   | 32,8                              | 37,5                       | 40,0                      |



# Затратная эффективность химиотерапии больных ШЛУ ТБ (при расчете на 1 больного)

|  | 1 группа (Ofx) | 2 группа<br>(Mfx+Clr+Amx) | 3 группа (Mfx+Lzd) | 4 группа (Lzd+Bq) |
|--|----------------|---------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Общие затраты<br/>(тыс. руб.)</b>               | 672,279        | 782,576                   | 1275,628           | 1266,039          |
| В т.ч. на<br>химиотерапию*                         | 369,426        | 479,723                   | 972,775            | 963,186           |
| <b>Эффективность<br/>**</b>                        | 35,3           | 65,9                      | 89,3               | 95                |
| <b>Коэффициент<br/>затратной<br/>эффективности</b> | 19,0           | 11,9                      | 14,2               | 13,3              |

\*Химиотерапия в течение 12 месяцев

\*\*Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения культуральным методом



# Благодарю за внимание!

Наш адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

