


# Протокол лечения туберкулеза

**Дмитрий Пашкевич**

Программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации

Москва, 2006 год



# **Обеспечение качественными ЛТЛ – составная часть противотуберкулезной программы**

**Стратегия борьбы с туберкулезом  
предполагает гарантированное,  
бесперебойное на протяжении всего  
курса лечения обеспечение каждого  
больного качественными  
противотуберкулезными препаратами,  
бесплатными для пациента**




# Отбор ПТП

- **концепция жизненно необходимых лекарственных средств**
- **соответствие утвержденным режимам х/т (Приказ № 109)**
- **учет местных особенностей заболеваемости (Приказ № 50) и резистентности**
- **объективная информация о ЛС**
- **анализ наличия, качества и стоимости на рынке**
- **одобрение отобранных ЛС экспертами**

# Политика и регулирование в области обращения ПТП ЛС

- **Федеральный закон Российской Федерации «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ**
- **Государственный Реестр Лекарственных средств МЗ РФ (официальное издание)**
- **Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Утвержден Правительством РФ от 21 октября 2004 г. № 1344-р)**
- **Приказ № 109 МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 г.**
- **Приказ № 50 МЗ РФ « О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» от 13 февраля 2004 г.**
- **Реестр зарегистрированных цен на ЛС, приложение к Приказу Росздравнадзора № 1136 –Пр/05 от 26.05.2005**
- **WHO Essential Drugs List**



# Стандартный режим химиотерапии ТВ - фазы

- стандартный режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов с определенной длительностью и частотой приема в течение двух фаз: интенсивной фазы и фазы продолжения
- впервые выявленные больные ТВ:
  - интенсивная фаза - 4 основных препарата, 2 (3) месяца.
  - фаза продолжения лечения - 2 препарата, не менее 4 месяцев.
- повторное лечение ТВ:
  - интенсивная фаза - 5 препаратов, 3 (4) месяца,
  - фаза продолжения химиотерапии - 3 препарата не менее 5 месяцев

(терапия под непосредственным наблюдением, карта №01-ТБ/у, когортный анализ)

# Группы больных

| Группы больных  | Определение  |
|---|--|
| <b>Впервые выявленный больной туберкулезом («новый случай»)</b> | Больной, никогда не лечившийся противотуберкулезными препаратами или лечившийся менее месяца   |
| <b>Рецидив</b>  | Больной ранее прошедший эффективный курс химиотерапии, у которого вновь появились признаки активного туберкулеза   |
| <b>Лечение после неэффективного курса химиотерапии</b>          | Больной, у которого предшествующий курс лечения был неэффективным (сохранилось или появилось бактериовыделение, определяемое любым методом на 5-м месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность курса подтверждена клинико-рентгенологически) |
| <b>Лечение после прерывания курса химиотерапии</b>              | Больной, возобновивший курс химиотерапии после прерывания лечения на срок 2 месяца и более   |
| <b>Переведенный для продолжения лечения</b>                     | Больной, прибывший из другой административной территории или другого ведомства, где он начал курс химиотерапии, зарегистрированный для продолжения лечения, и на которого есть соответствующая информация  |
| <b>Прочие</b>   | Больные, в отношении которых принято решение о проведении курса химиотерапии, но которые не соответствуют определениям для других групп больных  |

# Режим ХТ/группы больных

| Режим      | Группы пациентов  |
|------------|---|
| Режим 1, 3 | <p>Режим 1 назначают впервые выявленным больным с ТВ легких:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• с положительным результатом микроскопии мокроты;</li> <li>• с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но с распространенным процессом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания»;</li> </ul> <p>внелегочным туберкулезом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания».</p> <p>Режим 3 назначают:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• больным с впервые выявленным ограниченным, не осложненным туберкулезом легких с отрицательной микроскопией мокроты;</li> </ul> |
| Режим 2А   | <p>Назначают больным при повторном курсе химиотерапии («рецидив», «лечение после неэффективного курса химиотерапии», «лечение после прерывания курса химиотерапии», «прочие»), когда у больного сохранена чувствительность к препаратам основного ряда или при невысоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.</p>   |
| Режим 2Б   | <p>Назначают при высоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза до получения результатов микробиологического исследования.</p>   |
| Режим 4    | <p>Назначают больным туберкулезом, у которых были обнаружены микобактерии туберкулеза, устойчивые, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину одновременно (множественная лекарственная устойчивость).</p>   |

# Режим химиотерапии 1, 3

| Режимы   | Фазы и схемы   |   |
|--|--|---|
| <p><b>Режим 1, 3</b></p> <p>Режим 1 назначают впервые выявленным больным туберкулезом легких:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• с положительным результатом микроскопии мокроты;</li><li>• с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но с распространенным процессом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания»;</li></ul> <p>внелегочным туберкулезом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания».</p> <p>Режим 3 назначают:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• больным с впервые выявленным ограниченным, не осложненным туберкулезом легких с отрицательной микроскопии мокроты;</li><li>• больным с впервые выявленным не осложненным внелегочным туберкулезом.</li></ul> | <p><b>Начальная</b><br/><b>(интенсивная) фаза –</b><br/>2 мес.</p> | 2HRZE (S)   |
|  | <p><b>Фаза продолжения – 4 (6)</b><br/>мес.</p>                    | 4HR или 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub><br>или 6HE |



# Режим химиотерапии 2


| Режимы  | Фазы и схемы   |  |
|---|--|--|
| <p><b>Режим 2А</b><br/>           Назначают больным при повторном курсе химиотерапии («рецидив», «лечение после неэффективного курса химиотерапии», «лечение после прерывания курса химиотерапии», «прочие»), когда у больного сохранена чувствительность к препаратам основного ряда или при невысоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.</p> <p><b>Режим 2Б</b><br/>           Назначают при высоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза до получения результатов микробиологического исследования.</p> | <p><b>Интенсивная фаза</b><br/>           – 3 мес.</p> | <p>2А 2HRZES + 1HRZE<br/>           2Б 3HRZE+Pt+Cap/K + [Fq]</p>   |
|   | <p><b>Фаза продолжения</b><br/>           – 5 мес.</p> | <p>2А 5HRE или 5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub><br/>           2Б Зависит от результата лекарственной чувствительности и возбудителя</p> |

# Основные противотуберкулезные препараты

| Основные противотуберкулезные препараты (сокращение) | Механизм действия   | Рекомендуемая доза (мг/кг) |                 |
|--|---------------------|----------------------------|-----------------|
|  |                     | Ежедневно                  | 3 раза в неделю |
| <b>Изониазид (H)</b><br>100 мг, 300 мг               | Бактерицидный       | 5-10                       | 10<br>(8--12)   |
| <b>Рифампицин (R)</b><br>150 мг, 300 мг              | Бактерицидный       | 10<br>(8--12)              | 10<br>(8--12)   |
| <b>Пиразинамид (Z)</b><br>400 мг                     | Бактерицидный       | 25<br>(20–30)              | 35<br>(30–40)   |
| <b>Стрептомицин (S)</b><br>1,0 г                     | Бактерицидный       | 15<br>(12–18)              | 15<br>(12–18)   |
| <b>Этамбутол (E)</b><br>100 мг, 400 мг               | Бактериостатический | 15<br>(15–20)              | 30<br>(25–35)   |

# Комбинированные противотуберкулезные препараты

|                |                |                      |
|----------------|----------------|----------------------|
| <b>R/H</b>     | 150/75         |                      |
|                | 150/150        |                      |
|                | 300/150        |                      |
|                | 60/30          | педиатрическая форма |
| <b>E/H</b>     | 400/75         |                      |
| <b>R/H/Z</b>   | 150/75/400     |                      |
|                | 150/150/500    |                      |
| <b>R/H/Z/E</b> | 150/75/400/275 |                      |



# Внедрение форм квартального когортного анализа

- апробация и модификация квартальных когортных форм в рамках пилотных проектов – 2000-2003 г.г.
- внедрение форм в 26 регионах Российской Федерации в рамках международных проектов
- Приказ Минздрава России № 50 от 13.02.04 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»
- последовательная модификация годовой статистической отчетности с 2005 года

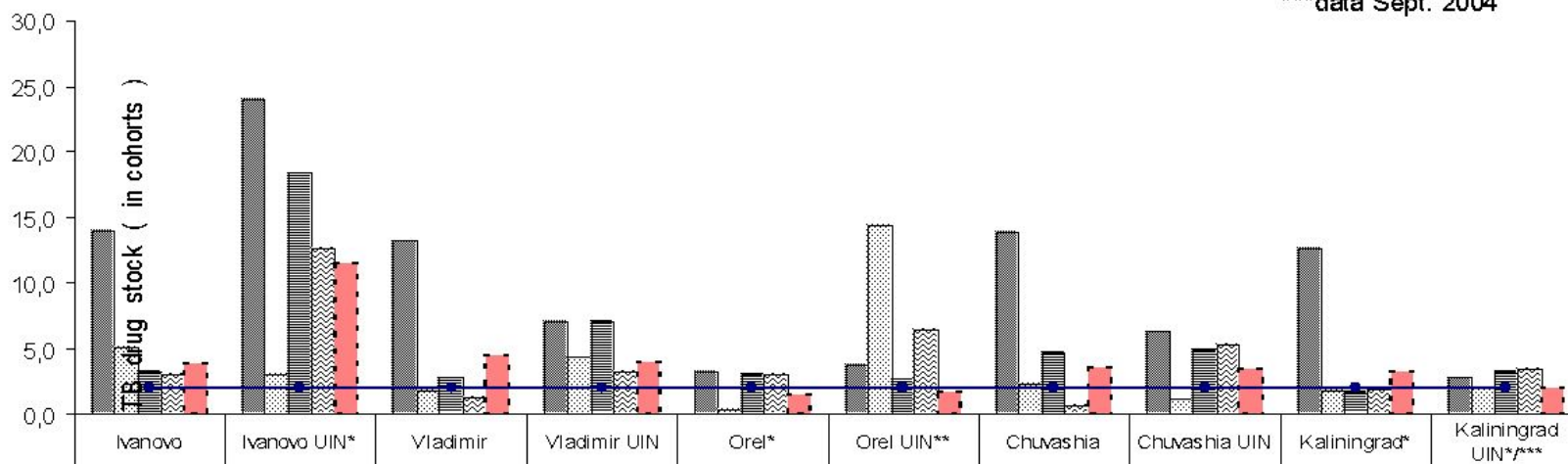
# Расчет потребности ПТП 1-го ряда в рамках квартального когортного анализа

| Препарат /<br>Дозировка | Количество<br>табл/капсул/флак<br>для 1-го больного<br>1 ( 3 ) КАТЕГОРИИ | Суммарное<br>количество<br>больных<br>1 и 3<br>КАТЕГОРИЙ* | Суммарное<br>количество<br>табл/капсул/флак<br>для больных<br>1 и 3 КАТЕГОРИЙ | Количество<br>табл/капсул/флак<br>для 1-го больного<br>2 КАТЕГОРИИ | Количество<br>больных<br>2 КАТЕГОРИИ* | Количество<br>табл/капсул/флак<br>к для<br>больных 2<br>КАТЕГОРИИ | <u>Общее<br/>количество<br/>препаратов**</u> |
|-------------------------|--|---|---|--|---------------------------------------|---|--|
|                         |  | <b>100</b>  |   |  | <b>10</b>                             |   |  |
| H 300 mg                | 170  |   | 17000   | 230  |                                       | 2300  | 19300  |
| R 150 mg                | 580  |   | 58000   | 760  |                                       | 7600  | 65600  |
| Z 500 mg                | 240  |   | 24000   | 360  |                                       | 3600  | 27600  |
| E 400 mg                | 240  |   | 24000   | 760  |                                       | 7600  | 31600  |
| S 1 g                   |  |   |   | 60   |                                       | 600   | 600  |

# Мониторинг наличия ПТП 1-го ряда демонстрационные проекты ВОЗ (в когортах, 2Q 2004)

## Current Stock of 1st Line Anti-TB Drugs WHO and Other Sources Q2 2004

\*FDC are available  
\*\*data Q1 2004  
\*\*\*data Sept. 2004



|              |      |      |      |     |     |      |      |     |      |     |
|--------------|------|------|------|-----|-----|------|------|-----|------|-----|
| Isoniasid    | 14,0 | 24,0 | 13,2 | 7,0 | 3,2 | 3,7  | 13,8 | 6,3 | 12,6 | 2,7 |
| Rifampicin   | 5,1  | 3,0  | 1,8  | 4,3 | 0,3 | 14,4 | 2,3  | 1,1 | 1,8  | 2,0 |
| Pirazinamide | 3,2  | 18,4 | 2,8  | 7,0 | 3,0 | 2,6  | 4,6  | 4,8 | 1,6  | 3,2 |
| Ethambutol   | 3,0  | 12,6 | 1,2  | 3,2 | 3,0 | 6,4  | 0,7  | 5,3 | 1,9  | 3,4 |
| Streptomycin | 3,9  | 11,4 | 4,4  | 4,0 | 1,4 | 1,7  | 3,5  | 3,4 | 3,2  | 2,0 |
| Reserves     | 2,0  | 2,0  | 2,0  | 2,0 | 2,0 | 2,0  | 2,0  | 2,0 | 2,0  | 2,0 |

Isoniasid Rifampicin Pirazinamide Ethambutol Streptomycin Reserves

# Режим химиотерапии 4

| Режимы химиотерапии  | Фазы и схемы  |
|--|---|
| <p><b>Режим 4</b><br/>Назначают больным туберкулезом, у которых были обнаружены микобактерии туберкулеза, устойчивые, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину одновременно (множественная лекарственная устойчивость).</p> | <p><b>Интенсивная фаза –</b><br/>минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность – Z E Pt Cap (K)<sup>1</sup> Fq (Rb) (Cs) (PAS)<br/>Длительность фазы не менее 6 мес.</p> |
|  | <p><b>Фаза продолжения –</b><br/>минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность – E Pt Fq (Rb) (Cs) (PAS)<br/>Длительность фазы не менее 12 мес.</p>                       |


# Расчет потребностей ПТП 2-го ряда

| Общее количество лекарств необходимых для 50 MDR пациентов  |            |            |              |             |            |              |             |              |
|---|------------|------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|--------------|
| КАП 1000 MG   | ОФЛ 200 MG | ЦИК 250 MG | ЭТИОН 250 MG | ЭТАМ 400 MG | ПИР 500 MG | СТР 1000 MG  | КАН 1000 MG | АМИК 1000 MG |
| 12600   | 126000     | 94500      | 104400       | 94500       | 54000      | 1620         | 3240        | 3240         |
| флаконы   | таблетки   | капсулы    | таблетки     | таблетки    | таблетки   | флаконы      | флаконы     | флаконы      |
| Таблица 1   |            |            |              |             |            |              |             |              |
| Кол единиц для режима лечения DOTS Plus (MDR, СТР, КАН, АМИК устойчивость)  |            |            |              |             |            |              |             |              |
| 75 Kg Средний вес   |            |            |              |             |            |              |             |              |
| [ 3 КАП/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТА/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000) + 6 КАП/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000) + 12 КАПз/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ (1000/800/750/1000/1200) ]  |            |            |              |             |            |              |             |              |
| КАП1000 MG  | ОФЛ 200 MG | ЦИК 250 MG | ЭТИ 250 MG   | ЭТАМ 400 MG | ПИР 500MG  |              |             |              |
| 414   | 2520       | 1890       | 2520         | 1890        | 1080       | =на пациента |             |              |
| флаконы   | таблетки   | капсулы    | таблетки     | таблетки    | таблетки   |              |             |              |
| 8280  | 50400      | 37800      | 50400        | 37800       | 21600      | 20           | Пациентов   |              |
| Table 2   |            |            |              |             |            |              |             |              |
| Кол единиц для режима лечения DOTS Plus (MDR, СТР чувствительность)   |            |            |              |             |            |              |             |              |
| 75 Kg Средний вес   |            |            |              |             |            |              |             |              |
| [ 3 КАП/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000) + 6 СТР/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000) + 12 СТРз/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ (1000/800/750/1000/1200) ] |            |            |              |             |            |              |             |              |
| СТР 1000 MG   | ОФЛ 200 MG | ЦИК 250 MG | ЭТИ 250 MG   | ЭТАМ 400 MG | ПИР 500 MG |              |             | КАП 1000MG   |
| 324   | 2520       | 1890       | 2520         | 1890        | 1080       | на пациента  |             | 90           |
| флаконы   | таблетки   | капсулы    | таблетки     | таблетки    | таблетки   |              |             | Флаконы      |
| 1296  | 10080      | 7560       | 10080        | 7560        | 4320       | 4            | Пациента    | 360          |



# Противотуберкулезные препараты 2-го ряда

- менее эффективны, чем ПТП 1-го ряда
- большее количество ПТП необходимо на более длительное время
- ограниченные возможности снабжения
- значительно более дорогие
- отсутствие препаратов третьей линии
- отсутствие новых препаратов 2-го ряда в портфелях производителей
- наличие дешевых препаратов 2-го ряда низкого качества на рынке – стоимость не может быть единственным фактором выбора



# Зарегистрированные в РФ ПТП резерва


- Капреомицин - 3 наименования
  - Циклосерин – 4 наименования
  - ПАСК – 7 наименований
  - Офлоксацин – 35 наименований
  - Протионамид – 11 наименований
  - Этионамида – 5 наименований
  - Канамицин – 20 наименований
  - Амикацин – 12 наименований
- 
- Ломефлоксацин, Н, Z, E, вит В6
  - Ломефлоксацин, Протионамид, Z, E, вит В6

# Зарегистрированные в РФ Cap, Cs, PAS

| ИНН                           | Торговое наименование           | Производитель   | Форма выпуска   | Страна             |
|-------------------------------|---------------------------------|---|---|--------------------|
| капреомицин                   | Капастат                        | Эли Лилли   | лиофилиз.порошок 1 г (флаконы)  | Германия           |
| капреомицин                   | Капастат                        | Эли Лилли [Германия], упаковано Вейв Интернейшнл Лтд [Индия]  | лиофилиз.порошок раствора 1 г (флаконы)   | Германия           |
| капреомицин                   | Капоцин                         | Маклеодз Фармасьютикалз Лтд                                   | порошок для приготовления р-ра для инъекций 1 г   | Индия              |
| цикloserин                    | Коксерин                        | Маклеодз Фармасьютикалз Лтд                                   | капсулы 250 мг (стрипы)   | Индия              |
| цикloserин                    | Циклосерин                      | Щелковский витаминный завод ОАО                               | капсулы 250 мг  | Россия             |
| цикloserин                    | Циклосерин                      | Эли Лилли энд Компани Лимитед                                 | капсулы 250 мг (флаконы полиэтиленовые)   | Великобр.          |
| цикloserин                    | Циклосерин                      | Эли Лилли энд Ко Лтд , упаковано Вейв Интернейшнл Лтд [Индия] | капсулы 250 мг  | Великобритани<br>я |
| пара-аминосалициловая кислота | Монопас                         | Маклеодз Фармасьютикалз Лтд                                   | гранулы покрытые кишечнорастворимой оболочкой 600 мг/г (пакеты из алюминиевой фольги) 100 г /в комплекте с ложкой мерной/ | Индия              |
| пара-аминосалициловая кислота | Натрия пара-аминосалицилат      | Фармасинтез ОАО (Иркутск)                                     | гранулы покрытые оболочкой (пакетики) 4, 0 г  | Россия             |
| пара-аминосалициловая кислота | Натрия пара-аминосал гранулы    | ~   | гранулы для приготовления р-ра для приема внутрь 100 г  | Россия             |
| пара-аминосалициловая кислота | Натрия пара-аминосал р-р 3%     | ~   | раствор для внутривенного введения 30 мг/мл   | Россия             |
| пара-аминосалициловая кислота | Натрия пара-аминосал табл 0.5 г | ~   | таблетки с кишечнорастворимой оболочкой 500 мг  | Россия             |
| пара-аминосалициловая кислота | Натрия пара-аминоса табл 0.5 г  | ~   | таблетки 500 мг   | Россия             |
| пара-аминосалициловая кислота | Пазер                           | Джекобус Фармасьютикл Кампани Инк                             | гранулы замедленного высвобождения 4 г (пакетики)   | США                |
| пара-аминосалициловая кислота | ПАСК-Акри                       | Акрихин ХФК ОАО   | таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1 г  | Россия             |

# Стоимость ПТП 2-го ряда: цены КЗС и российского рынка

| ПТП                                   | Цена GLC (USD), за табл, капс, саше | Цена на российском рынке (USD) за табл, капс, саше |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Cs циклосерин 250 мг                  | 0,57 / 0.15                         | 3,6300   |
| Sap капреомицин 1ю0                   | 3,68 / 1.08                         | 28,2200  |
| PAS пара-аминосалициловая кислота 4.0 | 1,5860                              | 4,7143   |
| Oflo офлоксацин 200 мг                | 0,0460                              | 0,1266   |
| Et этионамид 250 мг                   | 0,0998                              | 0,1713   |
| K канамицин 1.0                       | 0,4610                              | 0,1160   |
| Ami амикацин 500 мг/2 мл              | 0,2600                              | 0,4600   |



# Существующие рекомендации по применению ПТП резерва


**Приказ № 109 МЗ РФ « О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 г.**

Определяет схемы химиотерапии, в т.ч.

**IY режим химиотерапии: 5 препаратов (Сусло не упоминается) 6 м-цев + фаза продолжения не менее 12 м-цев. «Общую длительность курса химиотерапии определяют на основании микробиологического и клинико-рентгенологического обследования, а также в соответствии с утвержденной в установленном порядке максимально допустимой для данного препарата продолжительностью курса лечения»**

# Существующие рекомендации по применению ПТП резерва (2)


- существующие регуляторные документы Фармкомитета МЗ РФ по использованию основных ПТП 2 ряда ограничивают длительность непрерывного применения фторхинолонов и капреомицина 3 месяцами, циклосерина – 6 месяцами
- фторхинолоны не зарегистрированы как ПТП
- принятый в РФ порядок регистрации лекарственных средств не позволяет изменить показания по их медицинскому применению в соответствии с изменившимися клиническими рекомендациями, в частности, по длительности применения ПТП 2 ряда



# Совместный Проект DOTS Plus по лечению ТБ с МЛУ в Орловской области

(МЗ РФ, МЮ РФ, Администрация и противотуберкулезная служба Орловской области, ВОЗ, ЦКЗ и АМР США)


- начат 27 ноября 2002 г.
- Протокол химиотерапии основан на Международных рекомендациях и Приказе №109 МЗ РФ
- мониторинг побочных явлений является частью протокола Проекта



# DOTS Plus Проекты в Томской (2000 г.) и Орловской областях как фармако-эпидемиологические исследования

- анализ Технических протоколов Томской и Орловской программ по лечению туберкулеза с МЛУ с использованием рекомендованных курсов применения и протоколов ведения побочных реакций рассматривают эти проекты - как фармако-эпидемиологические исследования в рамках четвертой фазы постклинических испытаний лекарственных средств.
- данные, полученные в ходе реализации проектов могут явится основанием для решения вопроса о возможности внесения изменений в существующие регуляторные документы Фармкомитета МЗ РФ в отношении ПТП второго ряда.





# Перспективы применения ПТП резерва в РФ

Анализ опыта применения ПТП второго ряда для лечения МЛУ ТБ в соответствии с существующими российскими и международными рекомендациями позволяет предложить:

- **продолжение существующих проектов по диагностике и лечению ТБ с МЛУ**
- **распространение проектов, реализующих аналогичный технический протокол, в ряде территорий РФ в форме фармако-эпидемиологических исследований как четвертую фазу постклинических испытаний лекарственных средств**

Подобный подход позволит поэтапно гармонизировать российскую нормативную и методологическую базу лечения МЛУ ТБ с современными международными рекомендациями



# Некоторые проблемы организации обеспечения ПТП

- **отсутствие консенсуса в определении потребностей**
- несоблюдение принципа гарантированного бесперебойного обеспечения территорий ПТП и создания минимально необходимого запаса
- недостаточный контроль качества и биодоступности препаратов, прежде всего закупаемых территориями, и комбинированных ПТП
- проблемы введения отраслевого и рекомендованного ВОЗ стандартов «Надлежащей производственной практики» (GMP)
- **недостаточный опыт сотрудников противотуберкулезной службы, отвечающих за обеспечение ПТП**
- **ре-регистрация ПТП резерва (разрешенные предельные сроки применения препаратов резерва не соответствуют международным рекомендациям и Приказу №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»)**