



Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
фтизиатров»



Национальная ассоциация
некоммерческих
организаций фтизиатров
«Ассоциация фтизиатров»



СПРАВОЧНИК

по терапии туберкулеза у взрослых

Москва 2025



Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
фтизиатров»



Национальная ассоциация
некоммерческих
организаций фтизиатров
«Ассоциация фтизиатров»

СПРАВОЧНИК

по терапии туберкулеза у взрослых

Москва 2025

УДК 616.24-002.5:615.28:615.33

ББК 55.4я2

С74

С74 Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зими́на В.Н., Баласаня́нц Г.С., Шовкун Л.А., Смердин С.В., Валиев Р.Ш., Тинькова В.В., Кузьмина Н.В., Гайда А.И., Абрамченко А.В. Справочник по терапии туберкулеза у взрослых. – М.: ООО «Медицинские знания и технологии», 2025. – 68 с.

ISBN 978-5-6049908-9-6

В справочнике приведены принципы лечения туберкулеза у взрослых, виды лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, режимы химиотерапии туберкулеза и пошаговые инструкции принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения.

УДК 616.24-002.5:615.28:615.33

ББК 55.4я2

ISBN 978-5-6049908-9-6

© Оформление.

ООО «Медицинские знания
и технологии»,
Москва, 2025

Оглавление

Список сокращений	4
Аббревиатура противотуберкулезных и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью.....	5
Принципы лечения туберкулеза у взрослых	6
Виды лекарственной устойчивости МБТ	9
Режимы химиотерапии туберкулеза	10
<i>Приложение 1.</i>	
Рекомендуемые суточные дозы лекарственных препаратов для лечения туберкулеза у взрослых	14
<i>Приложение 2.</i>	
Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза	16
<i>Приложение 3.</i>	
Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения изониазид-резистентного туберкулеза	24
<i>Приложение 4.</i>	
Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения МЛУ туберкулеза	30
<i>Приложение 5.</i>	
Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения пре-ШЛУ туберкулеза	41
<i>Приложение 6.</i>	
Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения ШЛУ туберкулеза	52
<i>Приложение 7.</i>	
Терапия сопровождения при лечении туберкулеза	59
<i>Приложение 8.</i>	
Патогенетическая терапия при лечении туберкулеза	60
Формирование приверженности к лечению туберкулеза	62
Неблагоприятные побочные реакции	63
Алгоритм действий врача при ведении больных туберкулезом с коморбидной патологией	64

Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВК	врачебная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЖПС	жидкие питательные среды
ИФ	интенсивная фаза
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ММ	мазок мокроты
ППС	плотные питательные среды
Пре-ШЛУ	пре-широкая лекарственная устойчивость
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФП	фаза продолжения
ХГВС	хронический вирусный гепатит С
ЦНС	центральная нервная система
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиография

**Аббревиатура противотуберкулезных и антибактериальных
препаратов с противотуберкулезной активностью**

Amx/Clv	амоксициллин + клавулановая кислота
Am	амикацин
Bq	бедаквилин
Cfz	клофазимин
Cm	капреомицин
Cs	цикloserин
Dlm	деламанид
E	этамбутол
Eto	этионамид
H	изониазид
Imp	имипенем + циластатин
Km	канамицин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Mfx	моксифлоксацин
Mp	меропенем
Pa	претоманид
PAS	аминосалициловая кислота
Pto	протионамид
R	рифампицин
Rb	рифабутин
Rpt	рифапентин
Sfx	спарфлоксацин
Trp	тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат
Trd	теризидон
Z	пиразинамид

Принципы лечения туберкулеза у взрослых

Лечение больных туберкулезом комплексное и включает:

- химиотерапию (этиотропное лечение, направленное на максимальное уничтожение или подавление размножения микобактерий туберкулеза (МБТ));

- патогенетическую терапию;
- терапию сопровождения;
- хирургическое лечение;
- коллапсотерапию;
- клапанную бронхоблокацию;
- гигиено-диетический режим.

ХИМИОТЕРАПИЯ – основной и обязательный компонент лечения туберкулеза вне зависимости от локализации процесса. При проведении химиотерапии туберкулеза пациенту одновременно назначается 4–6 противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью.

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения.

В процессе химиотерапии обязателен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов. Контролируемый прием препаратов нацелен на обеспечение регулярного ежедневного приема лекарственных препаратов в соответствии с назначением врача. Необоснованные перерывы в химиотерапии недопустимы, поскольку способствуют формированию лекарственной устойчивости возбудителя.

Лекарственные препараты, применяемые при химиотерапии туберкулеза, подразделяют на:

1 противотуберкулезные препараты первого ряда (основные, препараты для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями): изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пиразинамид, этамбутол

2 противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя): бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, деламамид, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, теризидон, претоманид, клоfazимин, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидоимино-метилпиридиния перхлорат, имипенем + циластатин и меропенем в сочетании с клавулановой кислотой.

Руководство ВОЗ по лекарственно-устойчивому туберкулезу (2019) рекомендует деление препаратов для лечения туберкулеза с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) на три группы в зависимости от соотношения их пользы и вреда:

Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний;

Группа В: циклосерин или теризидон, клоfazимин настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний;

Группа С: все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В. Препараты группы С сгруппированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда. К группе С относятся: этамбутол, пипразинамид, деламамид, имипенем + циластатин, меропенем, амикацин, стрептомицин, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота.

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью определены официальной инструкцией к препарату. В приложении 1 представлены рекомендуемые дозы лекарственных препаратов для лечения туберкулеза.

Патогенетическая терапия пациентов с туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств (методов), воздействующих на состояние различных систем организма больного туберкулезом. Она назначается исходя из индивидуального состояния пациента, клинической формы туберкулеза, его распространенности и динамики процесса.

Терапия сопровождения – это назначение препаратов для медикаментозной профилактики побочного действия химиотерапии с учетом лекарственных взаимодействий, коррекции сопутствующей патологии и принципа минимизации лекарственной нагрузки.

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза, назначается по показаниям.

Коллапсотерапия (искусственный пневмоперитонеум, искусственный пневмоторакс) – метод лечения туберкулеза легких, основанный на уменьшении объема пораженного легкого с помощью введения воздуха в брюшную или плевральную полость. Назначается по показаниям.

Клапанная бронхоблокация – метод создания лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (ЭК).

Виды лекарственной устойчивости МБТ

- **монорезистентность** – это устойчивость *M. Tuberculosis complex* только к одному противотуберкулезному препарату (кроме рифампицина);
- **устойчивость к изониазиду** – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к изониазиду с подтвержденной чувствительностью к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- **устойчивость к рифампицину** – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- **множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)** – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* по крайней мере к изониазиду и рифампицину независимо от устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- **МЛУ клинически установленная** – это множественная лекарственная устойчивость МБТ, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;
- **пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ)** – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к рифампицину с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону;
- **пре-ШЛУ клинически установленная** – это пре-широкая лекарственная устойчивость МБТ, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения;
- **широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)** – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex* к рифампицину с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину;
- **ШЛУ клинически установленная** – это широкая лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis complex*, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения.

Режимы химиотерапии туберкулеза

Выбор режима химиотерапии туберкулеза осуществляется с учетом данных анамнеза и спектра лекарственной чувствительности/устойчивости выделенного возбудителя.

Идентификация возбудителя – наиважнейший критерий установления диагноза и выбора лечебной тактики. При отрицательных результатах микробиологического и молекулярно-генетического исследований мокроты для уточнения диагноза рекомендуется:

- проведение бронхоскопии у пациентов с туберкулезом органов дыхания для исследования аспирата из бронхов

и/или

- взять биопсийный материал (тканевой и жидкостный) для микробиологического, цитологического и гистологического исследований
- использовать миниинвазивные способы для диагностики заболеваний органов дыхания: фибробронхоскопию, видеомедиастиноскопию, видеоторакоскопию.

Из данных анамнеза имеет значение, лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), ранее применявшиеся препараты, приверженность к лечению, длительность и переносимость терапии, результаты теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом с бактериовыделением. Это необходимо знать для определения возможного риска наличия МЛУ туберкулеза. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, клинически установленную МЛУ, пре-ШЛУ ТБ МБТ.

В настоящее время в Российской Федерации лечение туберкулеза проводится согласно режимам химиотерапии, приведенным в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» от 2024 г., разработанных профессиональным сообществом «Российское общество фтизиатров», «Ассоциация фтизиатров», согласованных научно-практическим советом и размещенных в рубрикаторе Минздрава России.

К использованию рекомендовано пять режимов химиотерапии (более подробно представлены в *таблице 1*).

• **режим лекарственно-чувствительного туберкулеза.** Рекомендован для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза или для лечения туберкулеза у пациентов без бактериовыделения и отсутствия клинически установленной МЛУ МБТ, пре-ШЛУ МБТ, ШЛУ МБТ (*приложение 2*);

• **режим изониазид-резистентного туберкулеза.** Рекомендован для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-генетическими и/или микробиологическими методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду или к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-генетического исследования (*приложение 3*);

• **режим МЛУ туберкулеза.** Рекомендован для лечения туберкулеза с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только к рифампицину) (*приложение 4*);

• **режим пре-ШЛУ туберкулеза.** Рекомендован режим химиотерапии пациентам с пре-ШЛУ ТБ или МЛУ/РР и неизвестной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам, пациентам с клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ (*приложение 5*);

• **режим ШЛУ туберкулеза.** Рекомендован для лечения туберкулеза с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду и рифампицину в сочетании с установленной устойчивостью хотя бы к одному фторхинолону, а также с устойчивостью к бедаквилину или линезолиду (*приложение 6*).

В процессе лечения необходимо осуществлять бактериологический, лучевой, лабораторный мониторинг эффективности и переносимости химиотерапии туберкулеза. Объем необходимого обследования определяется режимом терапии и входящими в него препаратами.

Мониторинг химиотерапии туберкулеза направлен для решения двух задач:

1 Оценка эффективности терапии:

- клиническая эффективность (купирование интоксикационного, болевого синдромов, респираторной симптоматики, восстановление функции пораженного органа);
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральным исследованием;
- регрессия рентгенологических признаков туберкулеза

2 Оценка переносимости терапии – выявление и коррекция побочных реакций. Особенно тщательно необходимо следить при лечении туберкулеза за состоянием функции желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1. Режимы химиотерапии туберкулеза

Режим	Режим	Фазы курса химиотерапии		
		Интенсивная фаза	Фаза продолжения	
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	Режим длительный	2 ¹ H R/Rb Z E 3 ² H R/Rb Z E	4 ¹ HR/RbZ*[E] или 4 ¹ HR/Rb или 4 HRpt 5 ² HR/RbZ* или 5 HRpt 9 ³ HR/Rb или 9 HR/RbZ*	
	Режим короткий	2 ¹ H Rpt Mfx Z	2 ¹ H Rpt Mfx	
Изониазид – резистентного туберкулеза	6-12 R/Rb Z E + 1 препарат [Lfx] [Km/ Am/Cm][Pto/Eto]			
МЛУ туберкулеза	Режим короткий****	1	6 Bq Pa Lzd Mfx	
		2	6 Bq Lzd Dlm Lfx Cfz***	
		3	6 Bq** Lzd Mfx Z	3 Bq** Lzd Mfx Z
		4	6 Bq** Lzd Lfx Cfz*** Z	3 Bq** Lzd Lfx Cfz*** Z
		5	6 Bq** Dlm** Lzd Lfx Z	3 Bq** Dlm** Lzd Lfx Z
		6	6 Bq** Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** + 1 препарат [Z] [Cfz***] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	3 Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** + 1 препарат [Bq**] [Z] [Cfz***] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]
	Режим длительный	6 Bq** Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** + 1 препарат [Z] [Cfz***] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	14 Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** или Bq** + 1 препарат [Z] [Cfz***] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	
Пре-ШЛУ туберкулеза	Режим короткий*****	1	6 Bq** Pa Lzd	
		2	6 Bq** Lzd Dlm** Cfz***	
		3	6 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz***] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx1,0)/Mfx]*****	3 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz***] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]*****
	Режим длительный	6 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz***] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx1,0)/Mfx]*****	14 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz***] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]*****	
ШЛУ туберкулеза	6 Bq** или LzdCs/TrdDlm** + 2-3 препарата [Z][E] [Cm/Km/Am] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [Cfz***] [Lfx (1,0)/Mfx]***** [PAS][Tpp]		12-18 Bq** или Lzd Cs/TrdDlm** + 2-3 препарата[Z][E] [Cm/Km/Am] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [Cfz***] [Lfx (1,0)/Mfx]***** [PAS][Tpp]	

* Показаниями к назначению Z на фазе продолжения являются наличие распространенных форм туберкулеза и/или замедленная рентгенологическая динамика во время проведения интенсивной фазы терапии; Z назначается в случаях повторного лечения вне зависимости от распространенности процесса или в отсутствие сведений о лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину.

** Bq и Dlt назначаются на 6 месяцев, по решению ВК по показаниям длительность может быть изменена, под обязательным контролем ЭКГ не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца, затем 1 раз в две недели.

*** Cfz назначается по жизненным показаниям, вне инструкции, по решению ВК.

**** Lfx (1,0)/Mfx назначается при доказанном сохранении чувствительности к конкретному фторхинолону.

***** Короткий режим химиотерапии МЛУ туберкулеза назначается при ограниченном туберкулезном процессе в легких (пациентам, ранее не получавшим режимы химиотерапии изониазид-резистентного и МЛУ-туберкулеза, при отсутствии контактов с больными туберкулезом с пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя) по решению ВК.

***** Короткий режим химиотерапии пре-ШЛУ -туберкулеза назначается при ограниченном туберкулезном процессе в легких (при отсутствии контактов с больными туберкулезом с ШЛУ возбудителя) по решению ВК.

1 – при туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных

2 – при туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения;

3 – при туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе. Рекомендуется назначение Eto вместо E пациентам с туберкулезным менингитом.

Инструкция к таблице: Цифра перед фазой лечения обозначает длительность терапии в месяцах. Препараты, выделенные жирным шрифтом, являются основными в режиме химиотерапии. Препараты, перечисленные через знак «слэш», являются альтернативными и взаимозаменяемыми. В квадратные скобки заключены дополнительные препараты, которые включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой чувствительности возбудителя.

Рекомендуемые суточные дозы лекарственных препаратов для лечения туберкулеза у взрослых

Препарат	Средняя терапевтическая доза	Максимальная суточная доза	Суточная доза в зависимости от массы тела		
			< 50 кг	50–69 кг	> 70 кг
Изониазид (H)	5–10 мг/кг	600 мг	300 мг	450–600 мг	600 мг
Рифампицин (R)	10 мг/кг	600 мг	450 мг	600 мг	600 мг
Рифабутин (Rb)	5 мг/кг	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
Рифапентин (Rpt) для ФП в длительном режиме	10 мг/кг 2–3 раза в неделю	600 мг 3 раза в неделю	600 мг 2–3 раза в неделю	600 мг 2–3 раза в неделю	600 мг 2–3 раза в неделю
Рифапентин (Rpt) в коротком режиме	20 мг/кг Ежедневно (короткий режим ЛЧТ)	1200 мг Ежедневно (короткий режим ЛЧТ)	1200 мг Ежедневно (короткий режим ЛЧТ)	1200 мг Ежедневно (короткий режим ЛЧТ)	1200 мг Ежедневно (короткий режим ЛЧТ)
Пиразинамид (Z)	20–30 мг/кг	2500 мг	1500 мг	1500 мг	2000 мг
Этамбутол (E)	15–25 мг/кг	2000 мг	1200 мг	1600 мг	2000 мг
Левофлоксацин (Lfx)	10–15 мг/кг	1000 мг	750–1000 мг	750 мг (1000 мг при пре-ШЛУ/ШЛУ)	1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx)	400 мг 800 мг	800 мг	400 мг	400 мг (800 мг при пре-ШЛУ/ШЛУ)	400 мг (800 мг при пре-ШЛУ/ШЛУ)
Спарфлоксацин (Sfx)	200 мг	400 мг	400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки		
Бедаквилин (Bq)	4 таблетки (400 мг) ежедневно 2 недели, затем по 2 таблетки (200 мг) 3 раза в неделю 22 недели (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов)				
Линезолид (Lzd)	600 мг	1200 мг	300–600 мг	600 мг	600 мг
Претоманид (Pa)	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг
Клофазимин (Cfz)	100 мг	100 мг	100 мг	100 мг	100 мг
Циклосерин (Cs)	10–15 мг/кг	1000 мг	500 мг	500–750 мг	750 мг
Теризидон (Trd)	10–15 мг/кг	1000 мг	500 мг	500–750 мг	750 мг
Деламанид (Dlm)	200 мг	200 мг	100 мг 2 раза в день		
Этионамид (Eto)	15–20 мг/кг	1000 мг	500–750 мг	750 мг	750 мг

Препарат	Средняя терапевтическая доза	Максимальная суточная доза	Суточная доза в зависимости от массы тела		
			< 50 кг	50–69 кг	> 70 кг
Протионамид (Pto)	15–20 мг/кг	1000 мг	500–750 мг	750 мг	750 мг
Меропенем (Мр) + клавулановая кислота (Амх/Clv)	1000 мг 3 раза в день, в/в капельно + 500/125 мг 3 раза в день перед каждым введением Мр				
Имипенем-циластатин (Имр) + клавулановая кислота (Амх/Clv)	1000 мг + 1000 мг 2 раза в день, в/в капельно + 500/125 мг 2 раза в день перед каждым введением Имр				
Амикацин (Ам)	15–20 мг/кг	1000 мг	500 мг	750–1000 мг	1000 мг
Канамицин (Км)	15–20 мг/кг	1000 мг	500 мг	750–1000 мг	1000 мг
Капреомицин (См)	15–20 мг/кг	1000 мг	500 мг	750–1000 мг	1000 мг
Аминосалициловая кислота (РАS)	8000 мг	12000 мг	8000 мг	8000 мг	8000 мг
Тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат (Трр)	9,5–12,5 мг/кг	1200 мг	400 мг	400–600 мг	600 мг

Окончательное решение о дозе препарата должно быть согласовано с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза

Рекомендуется назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза для лиц с установленной лекарственной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину или для лечения туберкулеза у пациентов без бактериовыделения и риска туберкулеза с МЛУ возбудителя.

Рекомендуется назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза следующим группам пациентов с установленным диагнозом при наличии или отсутствии бактериовыделения:

- при установленной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину (или только к рифампицину при отсутствии результатов устойчивости к изониазиду до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя);
- пациентам с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом без бактериовыделения при отсутствии клинически установленной МЛУ МБТ, пре-ШЛУ МБТ, ШЛУ МБТ.

Режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Режим длительный	2 ¹ H R/Rb Z E 3 ² H R/Rb Z E/Eto	4 HR/RbZ*[E] или 4 ¹ HR/Rb или 4 ¹ HRpt 5 ² HR/RbZ или 5HRpt 9 ³ HR/Rb или 9 HR/RbZ*
Режим короткий*	2 ¹ H Rpt Mfx Z	2 H Rpt Mfx

* Режим рекомендован к назначению пациентам с впервые установленным туберкулезом при подтвержденной лекарственной чувствительности возбудителя к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, в том числе лицам с ВИЧ-инфекцией если количество CD4-лимфоцитов не менее 100 клеток/мкл

1 – при туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных;

2 – при туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения;

3 – при туберкулезном поражении ЦНС, костно-суставном и генерализованном туберкулезе. Рекомендуется назначение Eto вместо E пациентам с туберкулезным менингитом.

РЕЖИМ ДЛИТЕЛЬНЫЙ**I. Назначение комбинации препаратов в интенсивную фазу – 4 препарата в течение не менее 2 месяцев.**

Шаг 1. Обязательная комбинация из следующих лекарственных препаратов:

- **H**
- **(R/Rb*)**
- **Z**

* **Rb** предпочтителен у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ.

Шаг 2. Дополнительное включение в режим терапии

- **E**

Шаг 3. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия изониазида показано назначение пиридоксина в дозе 10-25 мг ежедневно у лиц с периферической нейропатией или с риском ее развития (у людей с хронической алкогольной зависимостью, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременным и кормящим женщинам) (*приложение 7*).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Z**, **R**, **Rb** в сочетании с имеющимися факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (*приложение 7*).

Шаг 4. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

II. Назначение комбинации препаратов на фазе продолжения – как минимум 2 препарата в течение не менее 4 месяцев

Шаг 1. Обязательное включение следующих препаратов:

- **H**
- **(R/Rb*/Rpt**)**

* **Rb** следует применять вместо рифампицина, если его применение ожидаемо приведет к наименьшему числу нежелательных явлений.

Так же **Rb** назначается вместо рифампицина, если он предпочтительнее с точки зрения взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

** Вместо **R/Rb** в фазу продолжения может быть назначен **Rpt** в сочетании с **H** 2-3 раза в неделю (комментарий 2).

Шаг 2. Дополнительное включение в режим терапии пиразинамида (комментарий 3).

- **Z** *

* При плохой переносимости пиразинамида, его можно заменить на этамбутол.

Шаг 3. Терапия сопровождения. С целью уменьшения нейротоксического действия изониазида показано назначение пиридоксина в дозе 10-25 мг ежедневно у лиц с периферической нейропатией или с риском ее развития (у людей с хронической алкогольной зависимостью, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременным и кормящим женщинам) (приложение 7).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Z**, **R**, **Rb**, **Rpt** в сочетании с имеющимися факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушение функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (приложение 7).

Шаг 4. Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (приложение 8).

Комментарий 1. Суточные дозы всех препаратов назначаются в один прием.

Комментарий 2. В длинном режиме **Rpt** не рекомендовано назначать на фазе продолжения пациентам с ВИЧ-инфекцией, пациентам

с деструктивным туберкулезом легких в начале заболевания, и при положительном мазке мокроты через 2 месяца лечения.

Комментарий 3. Показаниями к назначению пиразинамида на фазе продолжения являются наличие распространенных форм туберкулеза и/или замедленная рентгенологическая динамика во время проведения интенсивной фазы терапии; пиразинамид назначается в случаях повторного лечения вне зависимости от распространенности процесса или в отсутствие сведений о лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину.

Комментарий 4. Возможно назначение комбинированных препаратов, соответствующих схеме терапии и суточным дозам.

Применение таких препаратов наиболее целесообразно для повышения приверженности больных к лечению. Возможно применение комбинированных препаратов с модифицированным высвобождением действующих веществ.

Прием препаратов как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным за исключением применения рифапентина 2-3 раза в неделю.

РЕЖИМ КОРОТКИЙ

I. Назначение комбинации препаратов в интенсивную фазу – 4 препарата в течение не менее 2 месяцев

Шаг 1. Обязательная комбинация из следующих лекарственных препаратов:

- H
- Rpt
- Mfx
- Z

Шаг 2. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия изониазида показано назначение пиридоксина в дозе 10-25 мг ежедневно у лиц с периферической нейропатией или с риском ее развития (у людей с хронической алкогольной зависимостью, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременным и кормящим женщинам) (приложение 7).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Rpt** в сочетании с имеющимися факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (*приложение 7*).

Шаг 3. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

II. Назначение комбинации препаратов на фазе продолжения – 3 препарата в течение не менее 2 месяцев

Шаг 1. Обязательное включение следующих препаратов:

- **H**
- **Rpt**
- **Mfx**

Шаг 2. Терапия сопровождения. С целью уменьшения нейротоксического действия изониазида показано назначение пиридоксина в дозе 10-25 мг ежедневно у лиц с периферической нейропатией или с риском ее развития (у людей с хронической алкогольной зависимостью, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременным и кормящим женщинам) (*приложение 7*).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Rpt** в сочетании с имеющимися факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушение функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (*приложение 7*).

Шаг 3. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

Комментарий 1. Суточные дозы всех препаратов назначаются в один прием.

! При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и невозможности проведения дополнительного двукратного молекулярно-генетического исследования лекарственной чувствительности к рифампицину и фторхинолонам, проводится дополнительное культуральное исследование с определением лекарственной чувствительности возбудителя. До получения результатов назначается режим лечения пре-ШЛУ.

Примеры составления режимов химиотерапии при лекарственно-чувствительном туберкулезе

Пример 1. У пациентки очаговый туберкулез легких без бактериовыделения и риска МЛУ туберкулеза (ранее не леченный). Вес 61 кг.

ИФ: 2 Н (0,6) + R (0,6) + Z (1,5) + E (1,6)

В результате лечения через 60 доз получена положительная клинико-рентгенологическая динамика и отрицательные результаты микроскопических исследований мокроты (ежемесячные двукратные исследования, согласно мониторингу). Пациентка переведена на фазу продолжения.

ФП: 4 Н (0,6) + R (0,6) + Z (1,5) (предпочтительно назначение препаратов с фиксированной комбинацией доз, комментарий 4)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Пример 2. У пациента с диссеминированным туберкулезом легких в фазе распада (рецидив) по данным ТЛЧ определена лекарственная чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам. Сопутствующее заболевание: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия. Вес 64 кг.

ИФ: 3 Н (0,6) + R (0,6) + Z (1,5) + S (1,0)

Этамбутол противопоказан окулистом ввиду ретинопатии.

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован интерферон гамма человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (*приложение 8*).

В результате лечения через 90 доз получена положительная клинико-рентгенологическая динамика и отрицательные результаты микроскопических исследований мокроты (ежемесячные двукратные исследования, согласно мониторингу). Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 5 Н (0,6) + R (0,6) + Z (1,5) (предпочтительно назначение препаратов с фиксированной комбинацией доз, комментарий 4)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Пример 3. У пациента с ВИЧ-инфекцией и генерализованным туберкулезом с поражением ВГЛУ, легких МБТ (+), перикарда (экссудативный перикардит), позвоночника (ранее не леченный) по данным ТЛЧ определена лекарственная чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам. Вес 78 кг.

ИФ: 3 Н (0,45) + Rb (0,3) + Z (2,0) + E (1,6)

Через 2 недели к терапии добавлена АРТ по схеме: ламивудин, тенофовир, долутегравир.

В качестве терапии сопровождения рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 20 мг ежедневно (ВИЧ-инфекция – фактор риска нейропатии) (приложение 7).

В качестве патогенетической терапии рекомендовано назначение преднизолона по схеме, начиная с 30 мг преднизолона per os (показание – экссудативный перикардит) (приложение 8).

В результате лечения через 60 доз получены отрицательные результаты микроскопических исследований (ежемесячные двукратные исследования, согласно мониторингу), но замедленная клинико-рентгенологическая динамика. Интенсивная фаза продлена до 90 доз, затем пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 9 Н (0,6) + R (0,6) + Z (2,0)

Длительность лечения пролонгирована до 12 месяцев из-за генерализации процесса и развития костно-суставного туберкулеза.

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Пример 4. У пациента с инфильтративным туберкулезом S1-2 левого легкого (ранее противотуберкулезные препараты не получал), по данным ТЛЧ определена лекарственная чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам. Вес 67 кг.

ИФ: 2 Н (0,6) + Rpt (1,2) + Mfx (0,4) + Z (1,5)

В результате лечения через 60 доз получена положительная клинико-рентгенологическая динамика и отрицательные результаты микроскопических исследований мокроты (ежемесячные двукратные исследования, согласно мониторингу). Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 2 Н (0,6) + Rpt (1,2) + Mfx (0,4)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

**Пошаговая инструкция принятия клинических решений
о включении противотуберкулезных препаратов
в режим лечения изониазид-резистентного туберкулеза**

Рекомендуется назначение режима химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-биологическими и/или микробиологическими методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду или к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при **сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-биологического исследования.**

Режим химиотерапии	Курс химиотерапии
Изониазид-резистентного туберкулеза	6-12 R/Rb Z E + 1 препарат [Lfx] [Hm/Am/Cm] [Pto/Eto]

Алгоритм принятия решения при назначении режима химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза

6-12 R/Rb Z E + 1 препарат [Lfx] [Km/Am/Cm] [Pto/Eto] Режим химиотерапии

Курсивом выделены препараты, которые обязательно должны быть частью режима изониазид-резистентного туберкулеза

I. Назначение комбинации препаратов в интенсивную фазу – как минимум 4 препарата в течение 3 месяцев

Шаг 1. Обязательное включение в режим следующих лекарственных препаратов:

- **(R/Rb*)**
- **(Lfx)****

* **Rb** предпочтителен у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ.

** Предпочтение среди фторхинолонов отдается **Lfx** в дозе не менее 750 мг/сут.

Шаг 2. Включение в режим терапии этамбутола и пиперазинамида при доказанной лекарственной чувствительности возбудителя (комментарий 4).

- **E**
- **Z**

Шаг 3. При невозможности включить указанные в шаге 2 препараты рекомендовано включение в режим

- **(Km/Am/Cm)*** или **(Pto/Eto)****

* Назначение инъекционных препаратов **Km/Am/Cm** имеет ограничения по безопасности (комментарий 2).

** Назначение **Pto/Eto** имеет ограничения (комментарий 3).

Шаг 4. Терапия сопровождения.

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **R, Rb, Z, Pto/Eto** в сочетании с имеющимися факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (приложение 7).

Шаг 5. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

II. Назначение комбинации препаратов на фазе продолжения – 4 препарата в течение не менее 3 месяцев.

Шаг 1. Обязательное включение следующих препаратов:

- (R/Rb*)
- (Lfx)**

* **Rb** предпочтителен у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ.

** Предпочтение среди фторхинолонов отдается **Lfx** в дозе не менее 750 мг/сут.

Шаг 2. Включение в режим терапии этамбутола и пиперазина при доказанной лекарственной чувствительности возбудителя (*комментарий 4*).

- E
- Z

Шаг 3. При невозможности включить указанные в шаге 2 препараты рекомендовано включение в режим

- (Km/Am/Cm)* или (Pto/Eto)**

* Назначение инъекционных препаратов **Km/Am/Cm** имеет ограничения по безопасности (*комментарий 2*).

** Назначение **Pto/Eto** имеет ограничения (*комментарий 3*).

Шаг 4. Терапия сопровождения.

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **R, Rb, Z, Pto/Eto** в сочетании с имеющимися факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (*приложение 7*).

Шаг 5. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

Комментарий 1. Суточные дозы рифампицина, рифабутина, этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина и спарфлоксацина назначаются в один прием. Суточная доза пиразинамида, протионамида, этионамида зависит от индивидуальной переносимости препаратов, предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы. Суточная доза пиразинамида может быть разделена на три приема при плохой переносимости препарата, однако однократный прием является предпочтительным.

Комментарий 2. Назначения инъекционных препаратов **Km/Am/Ст** следует избегать из-за высокого риска развития побочных реакций. Эти препараты могут быть включены в схему терапии по решению ВК при условии сохранения к ним лекарственной чувствительности в следующих ситуациях:

а) невозможности сформировать режим терапии из достаточного количества бактерицидных препаратов из-за непереносимости рифамицинов и/или фторхинолонов;

б) по жизненным показаниям в случаях распространенного или генерализованного туберкулеза.

Комментарий 3. При выявлении устойчивости МБТ к изониазиду, связанной с мутацией в гене *inh A*, тиоамиды (**Pto/Eto**) нельзя считать эффективными препаратами из-за перекрестной резистентности с изониазидом, ассоциированной с данной мутацией.

Комментарий 4. Срок лечения по режиму химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза может составлять 6 месяцев при условии сохранения лекарственной чувствительности возбудителя к этамбутолу. По решению ВК срок может быть увеличен в целях полного подавления микробной популяции и достижения стойкой положительной динамики в следующих случаях при условии ежемесячного проведения теста лекарственной чувствительности МГМ:

- при положительных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после приема 90 доз;

- при отрицательных результатах микроскопических и/или культуральных исследований, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 доз;

- при распространенном деструктивном процессе.

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Примеры составления химиотерапии при изониазид-резистентном туберкулезе

Пример 1. У пациентки с инфильтративным туберкулезом легких (ранее не леченный) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HS, чувствительность к E, R сохранена. Вес 64 кг.

ИФ: 3 R (0,6) + Lfx (0,75) + Z (1,5) + E (1,6)

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон** гамма человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (*приложение 8*).

В результате лечения через 90 доз получена положительная клинико-рентгенологическая динамика и отрицательные результаты микроскопических исследований (ежемесячные двукратные исследования, согласно мониторингу). Пациентке продолжена терапия по прежней схеме (фаза продолжения).

ФП: 3 R (0,6) + Lfx (0,75) + Z (1,5) + E (1,6)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Пример 2. У пациента с диссеминированным туберкулезом в фазе распада, экссудативным плевритом справа (объем жидкости 1200 мл, лимфоцитарный характер экссудата, доля лимфоцитов по цитограмме – 92%) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HE, чувствительность к R сохранена (рецидив). Сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С (ХГВС). Вес 76 кг.

ИФ: 3 R (0,6) + Lfx (1,0) + Z (2,0) + Am (1,0)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами (ХВГС – фактор риска развития лекарственного гепатита) (*приложение 7*).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендовано назначение **преднизолона** по схеме, начиная с 30 мг преднизолона per os (показание – экссудативный плеврит) (*приложение 8*).

В результате лечения через 90 доз получена положительная клинико-рентгенологическая динамика и отрицательные результаты микроскопических исследований (ежемесячные двукратные исследования, согласно мониторингу). Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 9 R (0,6) + Lfx (1,0) + Z (2,0) + Pto (0,75)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения МЛУ туберкулеза

Рекомендуется назначение режима химиотерапии МЛУ туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) и подтвержденной чувствительностью к фторхинолонам

Лечение МЛУ туберкулеза может осуществляться по трем режимам химиотерапии (в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 20 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

Режим химиотерапии		Фазы курса химиотерапии	
		Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Режим короткий*****	1	6 Bq Pa Lzd Mfx	
	2	6 Bq Lzd DlmLfx Cfz ***	
	3	6 Bq** Lzd Mfx Z	3 Bq** Lzd Mfx Z
	4	6 Bq** Lzd Lfx Cfz ***Z	3 Bq** Lzd Lfx Cfz*** Z
	5	6 Bq** Dlm** Lzd Lfx Z	3 Bq** Dlm** Lzd Lfx Z
	6	6 Bq** Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** + 1 препарат [Z] [Cfz] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	3 Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** + 1 препарат [Bq**] [Z] [Cfz] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]
Режим длительный	6 Bq** Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** + 1 препарат [Z] [Cfz] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	14 Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm** или Bq** + 1 препарат [Z] [Cfz] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	

** Bq и Dlm назначаются на 6 месяцев, по решению ВК по показаниям длительность может быть изменена, под обязательным контролем ЭКГ не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца, затем 1 раз в две недели.

***** Короткий режим химиотерапии назначается при ограниченном туберкулезном процессе в легких (при отсутствии контактов с больными туберкулезом с пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя) по решению ВК.

Алгоритм составления схемы лечения по короткому режиму химиотерапии 6

Фаза	Интенсивная фаза – 5 препаратов 6 мес.	Фаза продолжения – 4 препарата 3 мес.
Группа А	Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx	Lzd Lfx/Mfx/Sfx + Bq
Группа В	+ <i>Cs/Trd</i>	+ <i>Cs/Trd</i> или
Группа С	+ 1 препарат Dlm E Z Pto/Eto Cm/Km/Am PAS Trp	+ 1 препарат Dlm E Z Pto/Eto Cm/Km/Am PAS Trp

Курсивом выделены препараты, которые обязательно должны быть частью режима ХТ МЛУ-ТБ

I. Короткие 6-ти месячные режимы химиотерапии МЛУ туберкулеза

Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития.

Шаг 1. Короткие 6-месячные режимы химиотерапии назначаются строго по представленным схемам лечения пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам молекулярно-биологическими и/или культуральными исследованиями под строгим контролем медицинского персонала.

Замена препаратов в составе схемы не допускается. Продолжительность лечения – 6 месяцев.

Две схемы химиотерапии:

1 - Bq Pa Lzd Mfx

2 - Bq Lzd Dlm Lfx Cfz

Шаг 2. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического и миелосупрессивного действия **Cz/Trd** и **Lzd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (*приложение 7*).

Шаг 3. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

II. Короткие 9-ти месячные режимы химиотерапии МЛУ туберкулеза

Шаг 1. Короткие 9-месячные режимы химиотерапии назначаются пациентам с МЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам молекулярно-биологическими и/или культуральными исследованиями под строгим контролем медицинского персонала.

Замена препаратов в составе схемы химиотерапии (№3-6) не допускается. Схема химиотерапии №6 является индивидуализированной. Продолжительность лечения – 9 месяцев

схемы химиотерапии:

№	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
3	6 Bq Lzd Mfx Z	3 Bq Lzd Mfx Z
4	6 Bq Lzd Lfx Cfz Z	3 Bq Lzd Lfx Cfz Z
5	6 Bq Dlm Lzd Lfx Z	3 Bq Dlm Lzd Lfx Z
6	6 Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm + 1 препарат [Z] [Cfz] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	3 Lzd Lfx/Mfx/Sfx Dlm + 1 препарат [Bq] [Z] [Cfz] [Cs/Trd] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]

Шаг 2. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия **Cz/Trd** и миелосупрессивного действия **Lzd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (*приложение 7*).

Шаг 3. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

III. Длительный режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

Шаг 1. Обязательное включение следующих препаратов:

- **Bq***

** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

- **Lzd**

- **Cs/Trd**

- **(Lfx/Mfx/Sfx)****

- **Dlm**

*** Предпочтение среди фторхинолонов отдается Lfx в дозе не менее 750 мг/сут.*

Шаг 2. Включение минимум одного препарата из группы В или С.

а) **Z** и **Cfz** включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к действию препаратов;

б) **Cs/Trd, E, (Pto/Eto)*, (Cm/Km/Am)**, PAS, Tpp** назначаются при невозможности составить режим из вышеперечисленных препаратов, при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к ним.

** Назначение Pto/Eto имеет ограничения (комментарий 2).*

*** Назначение инъекционных препаратов Cm/Km/Am имеет ограничения по безопасности (комментарий 3).*

IV. Назначение комбинации препаратов на фазе продолжения – 4 препарата в течение 14 месяцев

Шаг 1. Обязательное включение следующих препаратов:

- **Lzd**

- **Lfx/Mfx/Sfx**

- **Dlm или Bq***

** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

Шаг 2. Назначение не менее одного препарата из предложенных вариантов

а) **Z** и **Cfz** включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к действию препаратов;

б) **Cs/Trd, E, (Pto/Eto)*, (Cm/Km/Am)**, PAS, Tpp** назначаются при невозможности составить режим из вышеперечисленных препаратов, при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к ним.

* Назначение **Pto/Eto** имеет ограничения (комментарий 2).

** Назначение инъекционных препаратов **Cm/Km/Am** имеет ограничения по безопасности (комментарий 3).

Шаг 3. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия **Cs/Trd** и миелосупрессивного действия **Lzd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (*приложение 7*).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Z, Pto/Eto, Tpp, PAS**, с факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (*приложение 7*).

Шаг 4. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

ДЛИТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА

Фаза	Интенсивная фаза – 5 препаратов 6 мес.	Фаза продолжения – 4 препарата 12-14 мес.
Группа А	<i>Bq Lzd Lfx/Mfx/Sfx</i>	<i>Lzd Lfx/Mfx/Sfx + Bq</i>
Группа В	<i>+ Cs/Trd</i>	<i>+ Cs/Trd</i> или
Группа С	+ 1 препарат <i>Dim E Z Pto/Eto</i> <i>Cm/Km/Am PAS Trp</i>	+ 1 препарат <i>Dim E Z Pto/Eto</i> <i>Cm/Km/Am PAS Trp</i>

Курсивом выделены препараты, которые обязательно должны быть частью режима ХТ МЛУ-ТБ

Комментарий 1. Суточные дозы этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, бедаквилина, линезолида и клофазимина назначаются в один прием. Суточная доза пиразинамида может быть разделена на три приема при плохой переносимости препарата, однако однократный прием является предпочтительным. Суточная доза деламанида делится на два приема – утром и вечером. Кратность приема суточной дозы протионамида, этионамида, циклосерина, теризидона, аминокислоты и тиоуреидоиминопиридиния перхлората зависит от индивидуальной переносимости препаратов и может быть разделена на 2–3 приема. На амбулаторном этапе лечения предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы.

Комментарий 2. При выявлении устойчивости МБТ к изониазиду, связанной с мутацией в гене *inhA*, тиоамиды (**Pto/Eto**) нельзя считать эффективными препаратами из-за перекрестной резистентности с изониазидом, ассоциированной с данной мутацией.

Комментарий 3. Назначения инъекционных препаратов **Cm/Km/Am** следует избегать из-за высокого риска развития побочных реакций. Препараты могут быть включены в схему терапии по решению ВК при условии сохранения к ним лекарственной чувствительности в следующих ситуациях:

а) невозможности сформировать режим терапии из достаточного количества бактерицидных препаратов групп А и В из-за лекарственной устойчивости или вследствие их непереносимости;

б) по жизненным показаниям в случаях распространенного или генерализованного туберкулеза.

Комментарий 4. При назначении кардиотоксичных препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить еженедельно в первый месяц лечения, затем – не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксичных препаратов, а также при удлинении QT от 450 и > мсек по Фредерику мониторинг ЭКГ следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем два раза в месяц. Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям. Консультация кардиолога.

! Перевод на фазу продолжения возможен после получения минимум двух отрицательных посевов возбудителя на фоне химиотерапии с интервалом в месяц.

! При отсутствии сведений о лекарственной чувствительности к фторхинолонам рекомендовано назначение режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза.

! При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и невозможности проведения дополнительного двукратного молекулярно-генетического исследования лекарственной чувствительности к рифампицину и фторхинолонам, проводится дополнительное культуральное исследование с определением лекарственной чувствительности возбудителя. До получения результатов назначается режим лечения пре-ШЛУ.

Примеры составления режимов химиотерапии при МЛУ туберкулезе

Пример 1. У пациентки с очаговым туберкулезом S1 правого легкого в фазе инфильтрации (ранее лечение не получал, процесс локализован в S1) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HRS, чувствительность к фторхинолонам сохранена. Вес 65 кг.

Вариант 1: 6 Bq (по схеме) + Pa (0,2)+Lzd (0,6) +Mfx(0,4)

Вариант 2: 6 Bq (по схеме) + Lzd (0,6) + Dlm (0,2)+ Lfx(0,75) + Cfz (0,1)

В качестве терапии сопровождения рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно, (с целью уменьшения миелосупрессивного действия **Lzd**) (приложение 7).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (приложение 8).

! Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).

Пример 2. У пациента с инфильтративным туберкулезом S1S2 правого легкого в фазе распада (ранее лечение не получал, процесс локализован в S1S2, распад 0,5 см) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HR. Вес 75 кг.

ИФ: 9 Bq (по схеме) + Dlm (0,2) +Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Z (2,0)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

В качестве терапии сопровождения рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно (с целью уменьшения миелосупрессивного действия **Lzd**) (приложение 7).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития

и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (*приложение 8*).

В результате лечения получено два последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациент переведен на фазу продолжения.

! Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).

Пример 3. У пациента диссеминированный туберкулез легких в фазе распада (процесс локализован в S1S2 левого легкого – распад 1,0 см и в S6 правого легкого – распад 2,5 см) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HREZ Lfx Вес 80 кг.

ИФ: 6 Bq (по схеме, в течение 6 мес.) + Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Dlm (0,2) + Cfz (0,1)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно (с целью уменьшения миелосупрессивного действия Lzd)

В результате лечения бактериовыделение сохранялось в течение 4 мес. В дальнейшем были получены два последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациентка переведена на фазу продолжения.

ФП: 6 Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Dlm (0,2) + Bq (по решению ВК прием препарата пролонгирован на 6 мес.)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).

Пример 4. У пациентки диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HRS Am. Вес 75кг.

ИФ: 6 Bq (по схеме, в течение 6 мес.) + Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Dlm (0,2) + Z (2,0)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно (с целью уменьшения миелосупрессивного действия Lzd).

В результате лечения бактериовыделение сохранялось в течение 2 мес. В дальнейшем были получены два последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациентка переведена на фазу продолжения.

ФП: 3 Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Dlm (0,2) + Bq (по решению ВК прием препарата пролонгирован на 6 мес.)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

-
- ! **Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).**
-

Пример 5. У пациента с двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в фазе инфильтрации и обсеменения (рецидив) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HRZS Am Kt. Вес 60 кг.

ИФ: 6 Bq (по схеме,) + Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Dlm (0,2,) + Cs (0,75)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно, глутаминовой кислоты 500 мг 3 раза в сутки (с целью уменьшения нейротоксического действия **Cz/Trd** и миелосупрессивного действия **Lzd**) (приложение 7).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (приложение 8).

В результате лечения получено два последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 12 Lzd (0,6) + Lfx (1,0) + Dlm (0,2,) + Bq (0,2)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

-
- ! **Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).**
-

Пример 6. У пациентки с кавернозным туберкулезом в S6 справа (размер каверны 3 см, ранее лечение получала) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HREZSKm. Вес 55 кг.

ИФ: 6 **Bq** (по схеме) + **Lzd** (0,6) + **Lfx** (0,75)+ **Dlm** (0,2,)+ **Cfz** (0,1)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно (с целью уменьшения миелосупрессивного действия **Lzd**) (приложение 7).

В период ИФ в данной клинической ситуации рекомендованы:

1. наложение искусственного пневмоперитонеума;
2. решение ВК о целесообразности проведения клапанной бронхоблокации;
3. при сохранении каверны через 4–6 месяцев – консультация торакального хирурга.

В результате лечения бактериовыделение сохранялось в течение 3 мес., поэтому ИФ была продлена до 8 мес. с продолжением применения **Bq** и **Dlm** (по решению ВК, при информированном согласии пациентки). В дальнейшем были получены два последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациентка переведена на фазу продолжения.

ФП: 12 **Lzd** (0,6) + **Lfx** (0,75) + **Dlm** (0,2,) + **Bq** (0,2) + **Cfz** (0,1)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! **Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).**

Приложение 5

Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения пре-ШЛУ туберкулеза

Рекомендуется назначение режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) и хотя бы одному препарату группы фторхинолонов или неизвестной ЛЧ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов, а также пациентам с клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ МБТ.

Лечение пре-ШЛУ туберкулеза может осуществляться по трем режимам химиотерапии (в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 20 месяцев). Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития побочных реакций.

Режим химиотерапии		Фазы курса химиотерапии	
		Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Режим короткий*****	1	6 Bq Pa Lzd	
	2	6 Bq Lzd Dlm Lfx Cfz***	
	3	6 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz****] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]*****	3 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz****] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]*****
Режим длительный		6 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz****] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]*****	14 Bq** Lzd Dlm** + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz****] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]*****

** Bq и Dlm назначаются на 6 месяцев, по решению ВК по показаниям длительность может быть изменена, под обязательным контролем ЭКГ не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца, затем 1 раз в две недели.

*** Cfz назначается по жизненным показаниям, вне инструкции, по решению ВК.

**** Lfx (1,0)/Mfx назначается при доказанном сохранении чувствительности к конкретному фторхинолону.

***** Короткий режим химиотерапии пре-ШЛУ-туберкулеза назначается при ограниченном туберкулезном процессе в легких (при отсутствии контактов с больными туберкулезом с ШЛУ возбудителя) по решению ВК.

Алгоритм принятия решения при назначении режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

КОРОТКИЙ РЕЖИМ ПРЕ-ШЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА

Фаза	Интенсивная фаза – 5 препаратов 6 мес.	Фаза продолжения – 4 препарата 3 мес.
Группа А	Bq Lzd + при доказанной ЛЧ Lfx/Mfx	Lzd + Bq + при доказанной ЛЧ Lfx/Mfx
Группа В	+ Cs/Trd + Cfz	+ Cs/Trd + Cfz
Группа С	Dlm + Z E Pto/Eto Cm/Km/Am PAS Tpp	+ Dlm Z E Pto/Eto Cm/Km/Am PAS Tpp

Примечание 1: **Курсивом** выделены препараты, которые обязательно должны быть частью режима ХТ пре-ШЛУ-ТБ.

Примечание 2: для формирования режима необходимо дополнить обязательные препараты другими с сохраненной ЛЧ до нужного количества препаратов.

Примечание 3: Lfx или Mfx назначаются если к одному из них сохранена ЛЧ возбудителя.

I. Короткие 6-ти месячные режимы химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) в зависимости от характера специфического процесса, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития

Шаг 1. Короткие 6-месячные режимы химиотерапии назначаются пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам молекулярно-биологически и/или культуральными исследованиями или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ под строгим контролем медицинского персонала.

Замена препаратов в составе схемы не допускается. Продолжительность лечения – 6 месяцев.

Две схемы химиотерапии:

1 - Bq Pa Lzd

2 - Bq Lzd Dlm Cfz

Шаг 2. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического и миелосупрессивного действия **Lzd** и **Cz/Trd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (*приложение 7*).

Шаг 3. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

II. Короткие 9-ти месячные режимы химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

Шаг 1. Короткие 9-месячные режимы химиотерапии назначаются пациентам с пре-ШЛУ туберкулезом легких и подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам молекулярно-биологическими и/или культуральными исследованиями или клинически установленной МЛУ и пре-ШЛУ под строгим контролем медицинского персонала.

Назначается индивидуализированная схема химиотерапии. Продолжительность лечения – 9 месяцев

схемы химиотерапии:

№	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
3	6 Bq Lzd Dlm + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]	3 Bq Lzd Dlm + 2 препарата [Cs/Trd] [Cfz] [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp] [Lfx (1,0)/Mfx]

Шаг 2. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия **Cz/Trd** и миелосупрессивного действия **Lzd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (*приложение 7*).

Шаг 3. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

ДЛИТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРЕ-ШЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА

Фаза	Интенсивная фаза – 5 препаратов 6 мес.	Фаза продолжения – 4 препарата 12-14 мес.
Группа А	Bq Lzd + при доказанной ЛЧ Lfx/Mfx	Lzd + Bq + при доказанной ЛЧ Lfx/Mfx
Группа В	+ Cs/Trd + Cfz	+ Cs/Trd + Cfz
Группа С	Dlm + Z E Pto/Eto Cm/Km/Am PAS Tpp	+ Dlm Z E Pto/Eto Cm/Km/Am PAS Tpp

Примечание 1: Курсивом выделены препараты, которые обязательно должны быть частью режима ХТ пре-ШЛУ-ТБ.

Примечание 2: для формирования режима необходимо дополнить обязательные препараты другими с сохраненной ЛЧ до нужного количества препаратов.

Примечание 3: Lfx или Mfx назначаются если к одному из них сохранена ЛЧ возбудителя.

I. Назначение комбинации препаратов в интенсивную фазу – минимум 5 препаратов в течение 6 месяцев

Шаг 1. Включение препаратов группы А:

- **Bq***

** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

- **Lzd**

- **Dlm****

Препарат с бактерицидным действием и низким уровнем лекарственной устойчивости возбудителя к нему.

*** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

Шаг 2. Включение минимум двух препарата из группы В или С.

- **Cs/Trd**

- **Cfz***

**Cfz назначается по жизненным показаниям по решению ВК, вне инструкции.*

Шаг 3. Включение дополнительно минимум одного препарата из группы С.

а) **Z** и **E** включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к действию препаратов;

б) **(Pto/Eto)*, (Cm/Km/Am)**, PAS, Tpp** назначаются при невозможности составить режим из вышеперечисленных препаратов, при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к ним.

* Назначение **Pto/Eto** имеет ограничения (комментарий 2).

** Назначение инъекционных препаратов **Cm/Km/Am** имеет ограничения по безопасности (комментарий 3).

Назначение лекарственного препарата группы фторхинолонов при доказанной лекарственной чувствительности возбудителя к одному из препаратов внутри группы **(Lfx*/Mfx**)*****

* **Lfx** в дозе 1000 мг/сут.

** **Mfx** в дозе 800 мг/сут.

*** При отсутствии данных о лекарственной чувствительности возбудителя пациенту назначается режим ШЛУ туберкулеза (комментарий 2).

Шаг 4. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия **Cz/Trd** и миелосупрессивного действия **Lzd** период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (приложение 7).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Bq, Z, Pto/Eto, Tpp, PAS**, с факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (приложение 7).

Шаг 5. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (приложение 8).

II. Назначение комбинации препаратов на фазе продолжения – минимум 4 препарата в течение в течение 14 месяцев

Шаг 1. Обязательное включение следующих препаратов:

- **Bq***

** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

- **Lzd**
- **Cs/Trd**
- **Dlm**

Шаг 2. Включение минимум двух препарата из группы В или С.

- **Cs/Trd**
- **Cfz***

** Cfz назначается по жизненным показаниям по решению ВК, вне инструкции.*

Шаг 3. Включение дополнительно минимум одного препарата из группы С.

а) **Z** и **E** включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к действию препаратов;

б) **Pto/Eto***, **Cm/Km/Am****, **PAS**, **Trp** назначаются при невозможности составить режим из вышеперечисленных препаратов, при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к ним.

** Назначение **Pto/Eto** имеет ограничения (комментарий 2).*

*** Назначение инъекционных препаратов **Cm/Km/Am** имеет ограничения по безопасности (комментарий 3).*

Назначение лекарственного препарата группы фторхинолонов при доказанной лекарственной чувствительности возбудителя к одному из препаратов внутри группы (**Lfx*/Mfx****)***

** Lfx в дозе 1000 мг/сут.*

*** Mfx в дозе 800 мг/сут.*

**** При отсутствии данных о лекарственной чувствительности возбудителя пациенту назначается режим ШЛУ туберкулеза (комментарий 2).*

Шаг 4. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического действия и миелосупрессивного действия **Lzd** и **Cz/Trd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (приложение 7).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Z, Pto/Eto, Tpp, PAS**, с факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (приложение 7).

Шаг 5. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (приложение 8).

Комментарий 1. Суточные дозы этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, бедаквилина, линезолида, клофазимина назначаются в один прием. Суточная доза пиразинамида может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако однократный прием является предпочтительным. Суточная доза деламанида делится на два приема – утром и вечером. Кратность введения суточной дозы протинамида, этионамида, цикloserина, теризидона, аминосалициловой кислоты, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората зависит от индивидуальной переносимости препаратов и может быть разделена на 2–3 приема, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы.

Комментарий 2. Рекомендуется назначение левофлоксацина, моксифлоксацина в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза при достоверном подтверждении лекарственной чувствительности к лекарственным препаратам группы фторхинолонов по данным микробиологического исследования (культурального) в автоматизированной системе (полученным перед началом лечения).

Комментарий 3. При наличии устойчивости МБТ к изониазиду в гене *inhA* тиюамиды (**Pto/Eto**) нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом при наличии мутаций в этом гене.

Комментарий 4. Назначения инъекционных препаратов **Sm/Km/Am** следует избегать из-за высокого риска развития побочных реак-

ций. Эти препараты могут быть включены в схему терапии по решению ВК при условии сохранения к ним лекарственной чувствительности в следующих ситуациях:

а) невозможности сформировать режим терапии из достаточного количества бактерицидных препаратов из-за непереносимости рифамицинов и/или фторхинолонов;

б) по жизненным показаниям в случаях распространенного или генерализованного туберкулеза.

Комментарий 5. При назначении кардиотоксичных препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить еженедельно в первый месяц лечения, затем – не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксичных препаратов, а также при удлинении QT от 450 и > мсек по Фредерику мониторинг ЭКГ следует проводить раз в 5-7 дней, затем два раза в месяц. Консультация кардиолога.

! Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! Перевод на фазу продолжения возможен после получения минимум двух отрицательных посевов возбудителя на фоне химиотерапии с интервалом в месяц.

! При отсутствии сведений о лекарственной чувствительности к фторхинолонам рекомендовано назначение режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза.

! При расхождении результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и невозможности проведения дополнительного двукратного молекулярно-генетического исследования лекарственной чувствительности к рифампицину и фторхинолонам, проводится дополнительное культуральное исследование с определением лекарственной чувствительности возбудителя. До получения результатов назначается режим лечения пре-ШЛУ.

Примеры составления режимов химиотерапии при пре-ШЛУ туберкулезе

Пример 1. У пациента с очаговым туберкулезом S1 правого легкого в фазе инфильтрации (ранее лечение не получал, процесс локализован в S1) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HRFq, Вес 63 кг.

Вариант 1: 6 Bq (по схеме) + Pa (0,2) + Lzd (0,6)

Вариант 2: 6 Bq (по схеме) + Lzd (0,6) + Dlm (0,2) + Cfz (0,1)

В качестве терапии сопровождения рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно (с целью уменьшения миелосупрессивного действия Lzd) (приложение 7).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (приложение 8).

Пример 2. У пациента инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада (ранее леченный) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HREZSKmLfx Вес 62 кг.

ИФ: 6 Bq (по схеме, в течение 6 мес.) + Lzd (0,6) + Cs (0,75) + Dlm (0,2, в течение 6 мес.) + Pto (0,75)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно, глутаминовой кислоты 500 мг 3 раза в сутки (с целью уменьшения нейротоксического действия Cs).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов.

В результате лечения бактериовыделение сохранялось в течение двух месяцев. В дальнейшем были получены два последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 3 **Dlm** (решением ВК длительность приема препарата пролонгирована на 3 мес.) + **Lzd** (0,6) + **Cs** (0,75) + **Pto** (0,75)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 5).

Пример 3. У пациента с диссеминированным туберкулезом легких в фазе инфильтрации (ранее леченный) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HRELfxSKm. Вес 80 кг.

ИФ: 8 **Bq** (по схеме, в течение 6 мес.) + **Dlm** (0,2, в течение 6 мес.) + **Lzd** (0,6) + **Cs** (0,75) + **Z** (2,0)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно, глутаминовой кислоты 500 мг 3 раза в сутки (с целью уменьшения нейротоксического и миелосупрессивного действия **Lzd, Cs**) (приложение 7).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – выраженная экссудативная воспалительная реакция) (приложение 8).

В результате лечения получено четыре последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 12 **Lzd** (0,6) + **Cs** (0,75) + **Z** (2,0) + **Mfx** (0,4)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 5).

Пример 4. У пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом правого легкого в фазе инфильтрации (ранее леченный) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HRESKmlfxMfxPto. Вес 64 кг.

ИФ: 8 **Bq** (по схеме, в течение 6 мес.) + **Dlm** (0,2, в течение 6 мес.) + **Lzd** (0,6) + **Trd** (0,75) + **Z** (1,5)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно, глутаминовой кислоты 500 мг

3 раза в сутки (с целью уменьшения нейротоксического и миелосупрессивного действия **Lzd, Trd**) (*приложение 7*).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани), а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (*приложение 8*).

В период ИФ в данной клинической ситуации рекомендованы:

- наложение искусственного пневмоперитонеума;
- решение ВК о целесообразности проведения клапанной бронхоблокации;
- при сохранении каверны через 4–6 месяцев – консультация торакального хирурга.

В результате лечения получены четыре последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 12 Lzd (0,6) + Trd (0,75) + Z (1,5) + Cfz (0,1)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! **Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 5).**

Пошаговая инструкция принятия клинических решений о включении противотуберкулезных препаратов в режим лечения ШЛУ туберкулеза

Рекомендуется назначение режима химиотерапии ШЛУ туберкулеза для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и по крайней мере к линезолиду или бедаквину.

Режим химиотерапии	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
ШЛУ туберкулеза	6 Bq** или Lzd Cs/Trd Dlm** + 2-3препарата [Z] [E] [Cm/Km/Am] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [Lfx(1,0)/Mfx]**** [Cfz]**** [PAS][Tpp]	12-18 Bq** или Lzd Cs/Trd Dlm** + 2-3 препарата [Z][E][Cm/Km/Am][Imp/Mp] [Pto/Eto] [Cfz]**** [Lfx (1,0)/Mfx]**** [PAS][Tpp]

** Bq и Dlm назначаются на 6 месяцев, по решению ВК по показаниям длительность может быть изменена, под обязательным контролем ЭКГ не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца, затем 1 раз в две недели.

*** Cfz назначается по жизненным показаниям, вне инструкции, по решению ВК.

**** Lfx (1,0)/Mfx назначается при доказанном сохранении чувствительности к конкретному фторхинолону.

Алгоритм принятия решения при назначении режима химиотерапии ШЛУ туберкулеза

ДЛИТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ ШЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА (ЕДИНСТВЕННЫЙ)

Фаза	Интенсивная фаза – 5 препаратов 6 мес.	Фаза продолжения – 4 препарата 12-18 мес.
Группа А	<i>Bq</i> или <i>Lzd</i> + при доказанной ЛЧ Lfx/Mfx	<i>Bq</i> или <i>Lzd</i> + при доказанной ЛЧ Lfx/Mfx
Группа В	+ <i>Cs/Trd</i> + Cfx	+ <i>Cs/Trd</i> + Cfx
Группа С	<i>Dlm</i> + Z E Cm/Km/Am Imp/Мр Pto/Eto PAS Trp	+ Dlm Z E Cm/Km/Am Imp/Мр Pto/Eto PAS Trp

Примечание 1: **Курсивом** выделены препараты, которые обязательно должны быть частью режима ХТ ШЛУ-ТБ.

Примечание 2: для формирования режима необходимо дополнить обязательные препараты другими с сохраненной ЛЧ до нужного количества препаратов.

Примечание 3: Lfx или Mfx назначаются если к одному из них сохранена ЛЧ возбудителя.

I. Назначение комбинации препаратов в интенсивную фазу – минимум 5 препаратов в течение не менее 6 месяцев

Шаг 1. Включение препарата группы А (выбор препарата определяется результатом индивидуального теста лекарственной чувствительности возбудителя):

- ***Bq****

* Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.

или

- ***Lzd***

Шаг 2. Включение препарата группы В:

- ***Cs/Trd***

Шаг 3. Включение минимум 3 препаратов.

а) рекомендуется включать ***Dlm**** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения

* Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.

б) **Z** и **E** включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к действию

препаратов или невозможности их назначения при противопоказаниях в схему терапии рекомендуется включать для повышения эффективности лечения **(Cm/Km/Am)*, (Imp/Mp)****

* Назначение инъекционных препаратов **Cm/Km/Am** имеет ограничения по безопасности (комментарий 3).

** **Imp/Mp** в сочетании с клавулановой кислотой рекомендовано включать в режим терапии при наличии устойчивости к **E** и/или **Z** или невозможности их назначения при противопоказаниях;

Клавулановая кислота содержится в комбинированном препарате амоксициллин + клавулановая кислота 500/125 мг.

B) **(Pto/Eto)*, Cfz**, Lfx*** /Mfx****, PAS, Tpp** назначаются при невозможности составить режим из вышеперечисленных препаратов, при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к ним.

* Назначение **Pto/Eto** имеет ограничения (комментарий 2)

** **Cfz** назначается по жизненным показаниям по решению ВК, вне инструкции.

*** **Lfx** в дозе 1000 мг/сут.

**** **Mfx** в дозе 800 мг/сут. назначается по результатам определения лекарственной устойчивости МБТ – при резистентности к низкой концентрации, но чувствительности к высокой.

Шаг 4. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического и миелосупрессивного действия **Lzd, Cs/Trd** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (*приложение 7*).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Bq, Z, Pto/Eto, Tpp, PAS**, с факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (*приложение 7*).

Шаг 5. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (*приложение 8*).

II. Назначение комбинации препаратов на фазе продолжения – минимум 4 препарата в течение 12-18 месяцев

Шаг 1. Включение препарата из группы А, к которому сохранена чувствительность

- **Bq***

** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

или

- **Lzd**

Шаг 2. Включение препарата группы В:

- **Cs/Trd**

Шаг 3. Включение минимум 3 препаратов.

а) рекомендуется включать **Dlm*** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения

** Назначается на 6 месяцев, по клиническим показаниям по решению ВК продолжительность приема может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.*

б) **Z** и **E** включаются в режим терапии при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к действию препаратов или невозможности их назначения при противопоказаниях в схему терапии рекомендуется включать для повышения эффективности лечения **(Cm/Km/Am)*, (Imp/Mp)****

** Назначение инъекционных препаратов Cm/Km/Am имеет ограничения по безопасности (комментарий 3).*

*** Imp/Mp в сочетании с клавулановой кислотой рекомендовано включать в режим терапии при наличии устойчивости к E и/или Z или невозможности их назначения при противопоказаниях;*

Клавулановая кислота содержится в комбинированном препарате амоксициллин + клавулановая кислота 500/125 мг.

в) **(Pto/Eto)*, Cfz**, Lfx***/Mfx****, PAS, Tpp** назначаются при невозможности составить режим из вышеперечисленных препаратов, при доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительности возбудителя к ним.

** Назначение Pto/Eto имеет ограничения (комментарий 2)*

*** Cfz назначается по жизненным показаниям по решению ВК, вне инструкции.*

**** Lfx в дозе 1000 мг/сут.*

**** **Mfx** в дозе 800 мг/сут. назначается по результатам определения лекарственной устойчивости МБТ – при резистентности к низкой концентрации, но чувствительности к высокой.

Шаг 4. Терапия сопровождения.

С целью уменьшения нейротоксического и миелосупрессивного действия **Lzd, Cs** в период приема этих препаратов показано назначение пиридоксина, глутаминовой кислоты (приложение 7).

Назначение лекарственных препаратов с гепатопротекторными свойствами показано пациентам, получающим **Bq, Z, Pto/Eto, Trp, PAS**, с факторами риска развития лекарственного гепатита (лицам с хронической алкогольной зависимостью, ожирением, сахарным диабетом, с хроническими гепатитами различной этиологии, нарушением функции печени в анамнезе или на этапе обследования, хронической болезнью почек) (приложение 7).

Шаг 5. Патогенетическое лечение назначается с использованием одного или нескольких медикаментозных средств. Патогенетическая терапия применяется в комплексе с химиотерапией.

Патогенетическая терапия назначается исходя из клинико-рентгенологической формы туберкулеза, его распространенности, наличия деструкции, динамики процесса (приложение 8).

Комментарий 1. Суточные дозы этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, бедаквилина, линезолида, клофазимина назначаются в один прием. Суточная доза пипразинамида может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако однократный прием является предпочтительным. Суточная доза деламанида делится на два приема – утром и вечером. Имипенем + [циластатин] назначается внутривенно капельно два раза в сутки, меропенем – три раза в сутки. Клавулановая кислота назначается перед каждым введением **Imp/ Mr**. Кратность введения суточной дозы протионамида, этионамида, циклосерина, теризидона, аминосалициловой кислоты, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората зависит от индивидуальной переносимости препаратов и может быть разделена на 2–3 приема, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы [Приложение 6].

Комментарий 2. При наличии устойчивости МБТ к изониазиду в гене *inhA* тиоамиды (**Pto/Eto**) нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом при наличии мутаций в этом гене.

Комментарий 3. Назначения инъекционных препаратов **Ст/Км/Ам** следует избегать из-за высокого риска развития побочных реакций. Эти препараты могут быть включены в схему терапии по решению ВК при условии сохранения к ним лекарственной чувствительности в следующих ситуациях:

- а) невозможности сформировать режим терапии из достаточного количества бактерицидных препаратов;
- б) по жизненным показаниям в случаях распространенного или генерализованного туберкулеза.

Комментарий 4. При назначении кардиотоксичных препаратов мониторинг ЭКГ следует проводить еженедельно в первый месяц лечения, затем – не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксичных препаратов, а также при удлинении QT от 450 и > мсек по Фредерику следует проводить мониторинг каждые 5-7 дней в течение месяца, затем два раза в месяц.

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

Перевод на фазу продолжения возможен после получения минимум четырех отрицательных посевов возбудителя на фоне химиотерапии с интервалом в месяц.

Пример составления режимов химиотерапии при ШЛУ туберкулезе

У пациента с диссеминированным туберкулезом легких в фазе инфильтрации и распада (ранее леченный) по данным ТЛЧ определена лекарственная устойчивость МБТ к HREZS Lfx Mfx0,25 Bq. Вес 68 кг.

ИФ: 8 Dlm (0,2, в течение 6 мес.) + Lzd (0,6) + Cs (0,75) + Mfx (0,8) + Pto (0,75)

В качестве **терапии сопровождения** рекомендовано назначение пиридоксина в дозе 100 мг ежедневно, глутаминовой кислоты 500 мг 3 раза в сутки (с целью уменьшения нейротоксического действия Cs) (приложение 7).

В качестве **патогенетической терапии** рекомендован **интерферон гамма** человеческий рекомбинантный по схеме (показание – преобладающий тип экссудативной воспалительной реакции, распространенный процесс, распад легочной ткани, а также Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия с целью минимизации риска развития и лечения побочных реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов (приложение 8).

В результате лечения получено четыре последовательных отрицательных результата посевов мокроты с интервалом в один месяц. Пациент переведен на фазу продолжения.

ФП: 12 Lzd (0,6) + Cs (0,75) + Pto (0,75) + Mfx (0,8)

Мониторинг лечения должен осуществляться согласно клиническим рекомендациям.

! Настоящий режим терапии обладает высоким риском кардиотоксичности (комментарий 4).

Приложение 7

Терапия сопровождения при лечении туберкулеза

Противотуберкулезный препарат	Препараты или группа препаратов для терапии сопровождения
Аминосалициловая кислота (PAS)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита. Пробиотики
Бедаквилин (Bq)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели
Изониазид (H)	Пиридоксин 10–25 мг в сутки лицам с периферической нейропатией или риском ее развития
Линезолид (Lzd)	Пиридоксин 50 мг в сутки для профилактики и лечения гематологических токсических эффектов
Пиразинамид (Z)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели
Протионамид (Pto)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели
Рифабутин (Rb)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита
Рифампицин (R)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита
Рифапентин (Rpt)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита
Теризидон (Trd)	Пиридоксин 25–50 мг на каждые 250 мг циклосерина в сутки Глутаминовая кислота 500 мг 3–4 раза в сутки (до еды)
Тиоуреидоиминометил-пиридиния перхлорат (Tpp)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного. Назначить Глутамил -Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели
Циклосерин (Cs)	Пиридоксин 50-100 мг/сут для профилактики и лечения периферических нейропатий [31 1]. Глутаминовая кислота 500 мг 3–4 раза в сутки (до еды)
Этионамид (Eto)	Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита
Претоманид (Pa)	Лекарственный препарат назначается только в комбинации Bq Pa Lzd или Bq Pa Lzd Mfx Лекарственные препараты с гепатопротекторными свойствами при наличии факторов риска развития лекарственного гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели

Патогенетическая терапия при лечении туберкулеза

Патогенетическая терапия пациентов с туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств, воздействующих на состояние различных систем организма больного туберкулезом. В зависимости от того, на каком этапе лечения назначается патогенетическая терапия, она может воздействовать на коррекцию нарушений, обусловленных специфическим процессом, или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса.

При назначении патогенетического лечения следует помнить, что она:

- назначается только вместе с химиотерапией;
- индивидуальна, поэтому необходимо учесть особенности макроорганизма, что требует иногда проведения дополнительных лабораторных исследований.

Таблица. Лекарственные препараты, используемые для патогенетического лечения туберкулеза органов дыхания

МНН	Разовая, суточная доза	Курсовой прием	Показания
Интерферон гамма человеческий рекомбинантный	П/к, в/м: 500 тыс. МЕ-1 р/с е/дн или через день	Курс лечения – 1–3 месяца. Возможно повторить через 1–2 месяца	В интенсивную фазу лечения с целью ускорения рассасывания инфильтративных изменений, заживление деструкций при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при сохранении деструктивных изменений, независимо от сопутствующих заболеваний, за исключением аутоиммунных заболеваний

МНН	Разовая, суточная доза	Курсовой прием	Показания
Преднизолон	Внутри: начальная доза 20–30 мг в сутки. В течение 5–7 дней. Лечение прекращают медленно, постепенно снижая дозу по 5 мг в течение 7–10 дней	Курс лечения зависит от исходной дозы и длительности применения каждой дозы	Независимо от клинической формы заболевания и сопутствующей патологии в интенсивную фазу после двух недель приема противотуберкулезных препаратов соответствующего режима при: <ul style="list-style-type: none"> - тяжелом течении туберкулезного процесса; - выраженном интоксикационном синдроме; - преобладании экссудативного воспаления; - наличии плеврита, перикардита, асцита и их сочетании (полисерозита); - туберкулезе ЦНС, милиарном туберкулезе, - сочетании указанных состояний
Таурекант	Ингаляции: 25 мг – 1 р/с, первые 2 недели по 5 р/нед, затем 6 недель – 3 р/нед	Курс – 8 недель (28 ингаляций)	Распространенный инфильтративный или диссеминированный туберкулез легких независимо от лекарственной чувствительности МБТ, с формированием крупных (более 4 см) и/или множественных (более 2-х) деструкций, казеозной пневмонии
Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия	В/м: 60 мг 1 раз/с 10 дней е/дн, затем 60 мг – 1 р/с через день – 20 дней	Курс 20 инъекций, возможен повторный курс ч/з 1-6 мес.	В интенсивную фазу как адъювант противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда, в т.ч. при изониазид-устойчивом и МЛУ-туберкулезе, а также при любых формах туберкулеза при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты
Натрия тиосульфат	В/в: 10 мл 30% раствора	Курс 30 инъекций, возможен повторный курс на фазе продолжения	В интенсивную фазу лечения с как антиоксидат при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при любых формах туберкулеза при развитии гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты. У беременных применяется с осторожностью

Формирование приверженности к лечению туберкулеза

Ежедневный прием ПТП имеет решающее значение для эффективности противотуберкулезной терапии, потому что при ежедневном приеме поддерживается необходимая концентрация лекарств в крови и оказывается необходимое воздействие на МБТ. Среди методов, направленных на улучшение приверженности пациентов к лечению, выделяют 4 главные группы:

1 Методы, создающие возможность пациенту прибыть к месту проведения контролируемой химиотерапии (такие, как оплата проезда к месту лечения и обратно, организация места лечения наиболее близко к месту работы/проживания) или организация видеоконтролируемой химиотерапии. Также немаловажен хороший психологический контакт с персоналом, проводящим лечение.

2 Методы, мотивирующие пациента к ежедневному приему лекарств (такие, как выдача продуктовых, гигиенических наборов, различные формы социальной поддержки).

3 Отрицательное стимулирование – судебная практика в рамках реализации ФЗ.

4 Обучение пациентов для формирования знаний, необходимых для полного завершения курса лечения туберкулеза, соблюдения рекомендаций врача и мер инфекционного контроля для предупреждения распространения туберкулезной инфекции.

Несоблюдение режима приема противотуберкулезных препаратов влияет на клинические результаты лечения туберкулеза. В частности, последствия несоблюдения режима лечения включают ухудшение течения заболевания, а также развитие и распространение лекарственно-устойчивого ТБ.

Неблагоприятные побочные реакции

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат
Судороги	Cs, H, Lfx Mfx, Sfx, Lzd, Imp
Периферическая нейропатия	Cs, Lzd, H, Km, Am, Cm, Eto, Pto, Lfx, Mfx, Sfx
Головная боль, сонливость	Cs, H, Bq, Tpp, Dlm
Гипертермия	Tpp
Снижение слуха	Km, Am, Cm
Вестибулотоксичность	Km, Am, Cm, Cs, Lfx, Mfx, Sfx, H, Eto, Lzd, Dlm
Психоз	Cs, H, Lfx, Mfx, Sfx, Eto, Pto
Депрессия	Cs, Trd, H, Lfx, Mfx, Sfx, Eto, Pto
Гипотиреоз	Amx/Clv, Eto, Pto, Tpp
Тошнота и рвота	Eto, Pto, Amx/Clv, H, E, Z, Bq, Amx/Clv, Tpp, Dlm
Острый гастрит	Eto, Pto, Amx/Clv, Lfx, Mfx, Sfx, H, E, Z
Диарея	Amx/Clv, Eto, Pto, Lfx, Mfx, Sfx, Amx/Clv, Lzd, Imp
Гепатит	Z, H, Eto, Pto, Amx/Clv Tpp, Pa
Нефротоксичность	Km, Am, Cm
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Cm, Km, Am, Dlm
Нарушение функции зрения	E, Lzd, Pto, Eto, H
Артралгия	Z, Lfx, Mfx, Sfx, Bq, Amx/Clv
Удлинение интервала QTc	Bq, Mfx, Lfx, Sfx, Dlm, Pa, Cfz
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)	Lzd, Rb, H
Аллергическая реакция	Любой

Алгоритм действий врача при ведении больных туберкулезом с коморбидной патологией

- 1** *Сформировать режим химиотерапии туберкулеза с учетом лекарственной чувствительности МБТ*
- 2** *Уточнить сопутствующую патологию и объем необходимой терапии по сопутствующей патологии*
- 3** *Обеспечить проведение консультации врачом-специалистом по сопутствующей патологии и врачом-фармакологом*
- 4** *Обеспечить проведение лабораторного и инструментального обследования по сопутствующей патологии*
- 5** *Оптимизировать объем терапии по сопутствующей патологии*
- 6** *Провести анализ синергидных неблагоприятных реакции и межлекарственных взаимодействий между противотуберкулезными препаратами и препаратами, принимаемыми по сопутствующей патологии*
- 7** *Провести коррекцию противотуберкулезной терапии в рамках режима химиотерапии (индивидуализированный режим)*
- 8** *Старт терапии с монопрепаратов, постепенно вводя в новые под контролем переносимости и лабораторного и инструментального мониторинга*
- 9** *Объем, кратность лабораторного и инструментального мониторинга, а также осмотра специалистов определяется по показаниям*
- 10** *Определение организационной формы и места лечения*

Список авторов

ВАСИЛЬЕВА Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

САМОЙЛОВА Анастасия Геннадьевна, д.м.н.,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

ЗИМИНА Вера Николаевна, профессор, д.м.н.,
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Кемерово, Россия

БАЛАСАНИЯЦ Гоар Сисаковна, профессор, д.м.н.,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

ШОВКУН Людмила Анатольевна, профессор, д.м.н.,
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

СМЕРДИН Сергей Викторович, профессор, д.м.н.,
ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
Московский областной научно-исследовательский клинический
институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

ВАЛИЕВ Равиль Шамилович, профессор, д.м.н.,
Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия

ТИНЬКОВА Валентина Вячеславовна, к.м.н.,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

КУЗЬМИНА Наталья Владимировна, профессор, д.м.н.,
ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ГАЙДА Анастасия Игоревна, к.м.н.,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

АБРАМЧЕНКО Анна Валентиновна,
ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия