

Протокол лечения туберкулеза

Дмитрий Пашкевич

Программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации

Москва, 2006 год



Обеспечение качественными ПТП – составная часть противотуберкулезной программы

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



Отбор ПТП

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



Политика и регулирование в области обращения ПТП ЛС

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



Стандартный режим химиотерапии ТВ - фазы

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

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

Группы больных

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

Режим ХТ/группы больных

Режим	Группы пациентов
Режим 1, 3	Режим 1 назначают впервые выявленным больным с ТВ легких: - с положительным результатом микроскопии мокроты; - с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но с распространенным процессом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания»; внелегочным туберкулезом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания». Режим 3 назначают: - больным с впервые выявленным ограниченным, не осложненным туберкулезом легких с отрицательной микроскопией мокроты;
Режим 2А	Назначают больным при повторном курсе химиотерапии («рецидив», «лечение после неэффективного курса химиотерапии», «лечение после прерывания курса химиотерапии», «прочие»), когда у больного сохранена чувствительность к препаратам основного ряда или при невысоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.
Режим 2Б	Назначают при высоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза до получения результатов микробиологического исследования.
Режим 4	Назначают больным туберкулезом, у которых были обнаружены микобактерии туберкулеза, устойчивые, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину одновременно (множественная лекарственная устойчивость).

Режим химиотерапии 1, 3

Режимы	Фазы и схемы	
Режим 1, 3 Режим 1 назначают впервые выявленным больным туберкулезом легких: • с положительным результатом микроскопии мокроты; • с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но с распространенным процессом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания»; внелегочным туберкулезом, относимым врачом к «тяжелым случаям заболевания». Режим 3 назначают: • больным с впервые выявленным ограниченным, не осложненным туберкулезом легких с отрицательной микроскопии мокроты; • больным с впервые выявленным не осложненным внелегочным туберкулезом.	Начальная (интенсивная) фаза – 2 мес.	2HRZE (S)
	Фаза продолжения – 4 (6) мес.	4HR или 4H₃R₃ или 6HE

Режим химиотерапии 2

Режимы	Фазы и схемы	
Режим 2А Назначают больным при повторном курсе химиотерапии («рецидив», «лечение после неэффективного курса химиотерапии», «лечение после прерывания курса химиотерапии», «прочие»), когда у больного сохранена чувствительность к препаратам основного ряда или при невысоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Режим 2Б Назначают при высоком риске наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза до получения результатов микробиологического исследования.	Интенсивная фаза — 3 мес.	2А 2HRZES + 1HRZE 2Б 3HRZE+Pt+Cap/K + [Fq]
	Фаза продолжения — 5 мес.	2А 5HRE или 5H₃R₃E₃ 2Б Зависит от результата лекарственной чувствительности и возбудителя

Основные противотуберкулезные препараты

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



Комбинированные противотуберкулезные препараты

R/H	150/75	
	150/150	
	300/150	
	60/30	педиатрическая форма
E/H	400/75	
R/H/Z	150/75/400	
	150/150/500	
R/H/Z/E	150/75/400/275	



Внедрение форм квартального когортного анализа

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

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

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

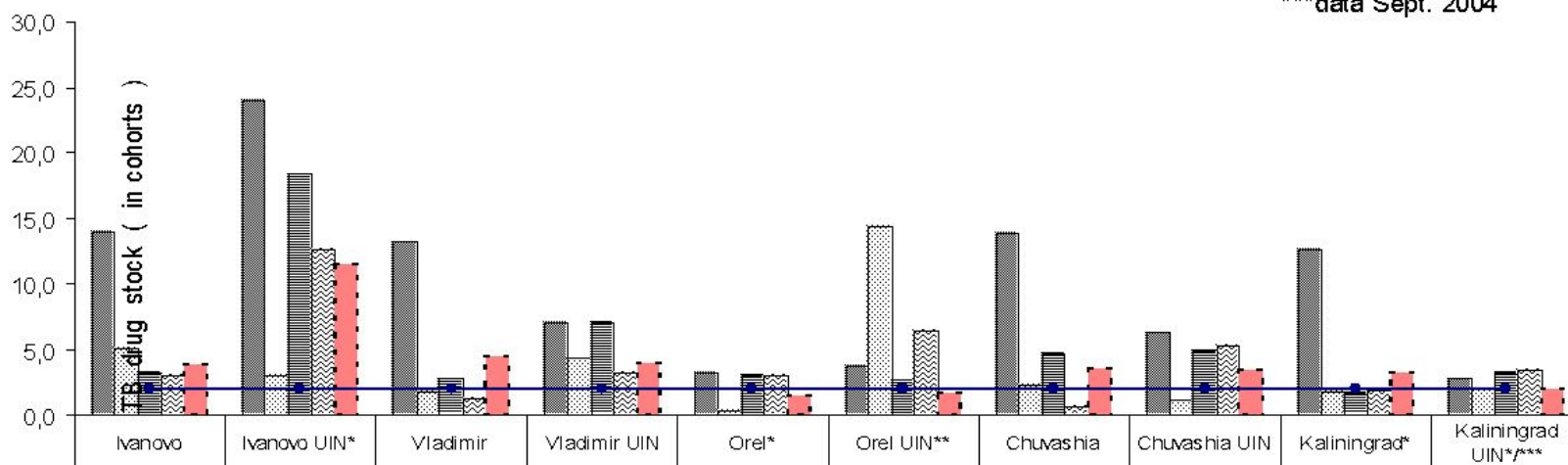
Мониторинг наличия ПТП 1-го ряда демонстрационные проекты ВОЗ (в когортах, 2Q 2004)

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

*FDC are available

**data Q1 2004

***data Sept. 2004



	Ivanovo	Ivanovo UIN*	Vladimir	Vladimir UIN	Orel*	Orel UIN**	Chuvashia	Chuvashia UIN	Kaliningrad*	Kaliningrad UIN***
Isoniasid	14,0	24,0	13,2	7,0	3,2	3,7	13,8	6,3	12,6	2,7
Rifampicin	5,1	3,0	1,8	4,3	0,3	14,4	2,3	1,1	1,8	2,0
Pirazinamide	3,2	18,4	2,8	7,0	3,0	2,6	4,6	4,8	1,6	3,2
Ethambutol	3,0	12,6	1,2	3,2	3,0	6,4	0,7	5,3	1,9	3,4
Streptomycin	3,9	11,4	4,4	4,0	1,4	1,7	3,5	3,4	3,2	2,0
Reserves	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Isoniasid Rifampicin Pirazinamide Ethambutol Streptomycin Reserves

Режим химиотерапии 4

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

Расчет потребностей ПТП 2-го ряда

Общее количество лекарств необходимых для 50 MDR пациентов								
КАП 1000 MG	ОФЛ 200 MG	ЦИК 250 MG	ЭТИОН 250 MG	ЭТАМ 400 MG	ПИР 500 MG	СТР 1000 MG	КАН 1000 MG	АМИК 1000 MG
12600	126000	94500	104400	94500	54000	1620	3240	3240
флаконы	таблетки	капсулы	таблетки	таблетки	таблетки	флаконы	флаконы	флаконы
Таблица1								
Кол единиц для режима лечения DOTS Plus (MDR, СТР,КАН, АМИК устойчивость)								
75 Kg Средний вес								
[3 КАП/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТА/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000) + 6 КАП/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000)								
+ 12 КАПз/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ (1000/800/750/1000/1200)]								
КАП1000 MG	ОФЛ 200 MG	ЦИК 250 MG	ЭТИ 250 MG	ЭТАМ 400 MG	ПИР 500MG			
414	2520	1890	2520	1890	1080	=на пациента		
флаконы	таблетки	капсулы	таблетки	таблетки	таблетки			
8280	50400	37800	50400	37800	21600	20	Пациентов	
Table 2								
Кол единиц для режима лечения DOTS Plus (MDR, СТР чувствительность)								
75 Kg Средний вес								
[3 КАП/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000) + 6 СТР/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ/ПИР (1000/800/750/1000/1200/2000)								
+ 12 СТРз/ОФЛ/ЦИК/ЭТИ/ЭТАМ (1000/800/750/1000/1200)]								
СТР 1000 MG	ОФЛ 200 MG	ЦИК 250 MG	ЭТИ 250 MG	ЭТАМ 400 MG	ПИР 500 MG			КАП 1000MG
324	2520	1890	2520	1890	1080	на пациента		90
флаконы	таблетки	капсулы	таблетки	таблетки	таблетки			Флаконы
1296	10080	7560	10080	7560	4320	4	Пациента	360



Противотуберкулезные препараты 2-го ряда

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



Зарегистрированные в РФ ПТП резерва

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

Зарегистрированные в РФ Cap, Cs, PAS

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

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

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



Существующие рекомендации по применению ПТП резерва

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

Определяет схемы химиотерапии, в т.ч.

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

Существующие рекомендации по применению ПТП резерва (2)

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



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

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

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



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

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



Перспективы применения ПТП резерва в РФ

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

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

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



Некоторые проблемы организации обеспечения ПТП

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