



Анализ ассортимента противотуберкулезных лекарственных средств

Сечко Ольга Григорьевна, ассистент кафедры
фармацевтической технологии, м.ф.н.

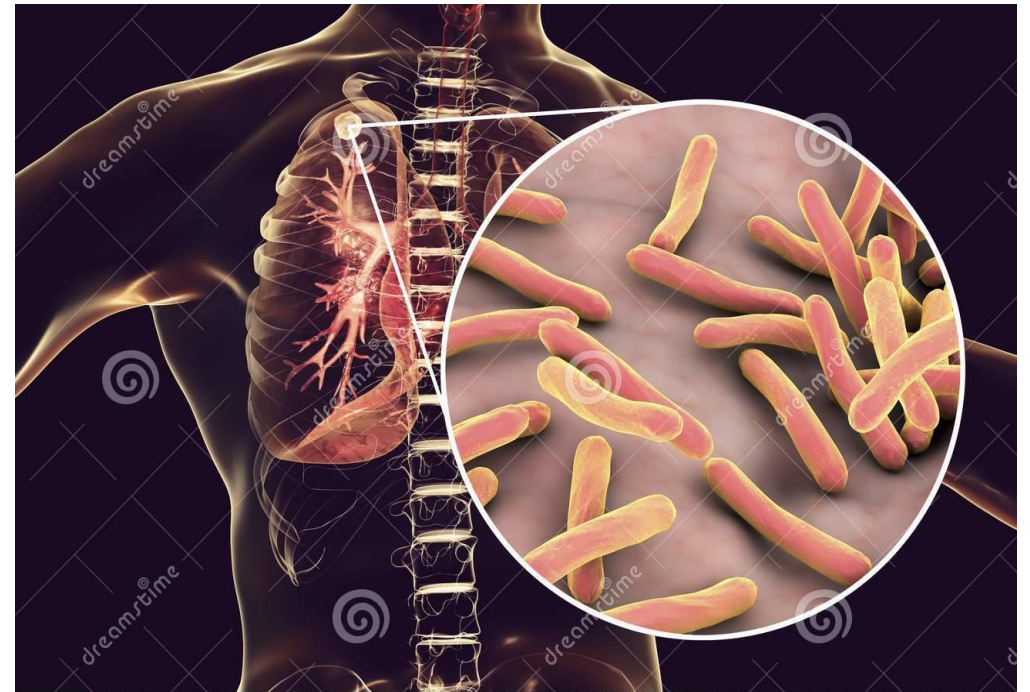
МИНСК 2019

- Последние 15 лет число новых случаев заболеваемости туберкулезом снижается в среднем на 4,5% в год, но проблема туберкулеза по-прежнему остается высокоприоритетной.
- Отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, успех лечения варьирует от 22 до 68%, смертность – от 4 до 37%.



- Туберкулёз — широко распространённое в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое десятью патогенными видами микобактерий из семейства *Mycobacteriaceae* или иначе палочками Коха.

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium bovis
Mycobacterium africanum
Mycobacterium microti
Mycobacterium canettii и др.



В Республике Беларусь проблема туберкулеза
находится на постоянном контроле
государства.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПРОГРАММА
”Здоровье народа и демографическая
безопасность Республики Беларусь“ на 2016 –
2020 годы
подпрограмма 4 «Туберкулез»

Задачами подпрограммы 4 "Туберкулез" являются:

- предотвращение смертности от туберкулеза
- предупреждение заболеваемости туберкулезом
- обеспечение качественным лечением пациентов с множественными лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза

**ОБРАТИТЕ
ВНИМАНИЕ!**

Микобактерии туберкулеза
способны развивать
резистентность к антибиотикам.

- **Микобактерия туберкулеза** находится в дормантном состоянии у лиц с латентной туберкулезной инфекцией (т.е. у тубинфицированных, в странах СНГ – это половина населения).

Приобретенная устойчивость – это свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.



Каков механизм?

- Формирование резистентности к антибиотикам у бактерий обусловлено приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.
- Генетическая основа резистентности – наличие в бактериях внехромосомных факторов устойчивости к лекарственным веществам – **плазмид и транспозонов**

Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм утв. Приказом МЗ РБ 30.05.2017 №601

Классификация ПТЛС

I ряд – ЛС высокой эффективности **II ряд** – ЛС средней эффективности
(резервные)

- изониазид
- рифампицин
- пиразинамид
- этамбутол

- фторхинолоны
- капреомицин
- канамицин
- амикацин
- стрептомицин
- бедаквилин
- деламамид
- ПАСК
- имипенем-циластатин
- меропенем
- амоксициллин-клавуонат
- тиацетазон

ПТЛС I ряда

- **Изониазид**
- Действует бактерицидно
- Угнетает синтез миколиевых кислот, входящих в состав клеточной стенки микобактерий



Раствор для инъекций 100мг/мл
0.85 ВУН



Таблетки 300 мг

ПТЛС I ряда

- Рифампицин
- Действует бактерицидно
- Нарушает синтез РНК, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу



Порошок
лиофилизированный
для приготовления
раствора для в/в
введения

14.10 BYN



Капсулы 150
МГ

1.80 BYN

ПТЛС I ряда

- **Пиразинамид**
- Действует бактерицидно
- Проникает в наружную мембрану микобактерий



Таблетки 500 мг

ПТЛС I ряда

- **Этамбутол**
- Действует бактериостатически
- Ингибирует синтез РНК, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель бактерий



Таблетки покрытые
оболочкой 400 мг
5.28 BYN

Классификация ПТЛС второго ряда:

- В зависимости от эффективности и опыта использования ПТЛС второго ряда подразделяются на 4 группы (А, В, С, D).
- К основным относятся ЛС из групп А, В и С.

А. Фторхинолоны	Левофлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин
В. Инъекционные ПТЛС второго ряда	Амикацин Капреомицин Канамицин Стрептомицин
С. Другие основные ПТЛС второго ряда	Этионамид/Протионамид Циклосерин/Теризидон Линезолид Клофазимин
Д. Дополнительные ПТЛС (не являются частью основного режима лечения РУ-ТБ)	D1. Пиразинамид Этамбутол Изониазид в высоких дозах D2. Бедаквилин Деламанид D3. ПАСК Имипенем-циластатин Меропенем Амоксициллин-клавулат (Теоацетазон)

ПТЛС II ряда

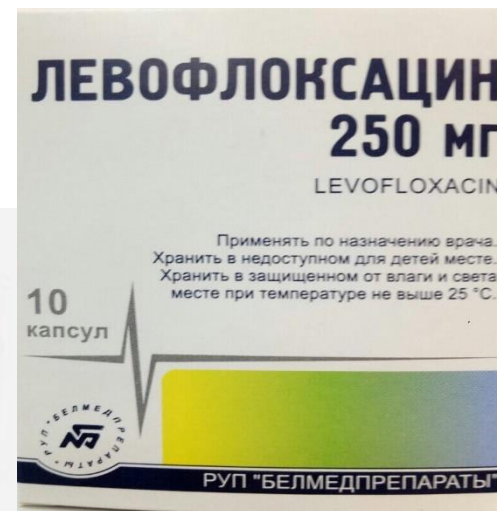
- Левофлоксацин
- Действует бактерицидно
- Ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий



Таблетки покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг

19.5 BYN

8.81 BYN



Капсулы 250 мг

8.55 BYN



Таблетки покрытые оболочкой 500 мг, 750 мг

ПТЛС II ряда

- **Левофлоксацин**
- Действует бактерицидно
- Ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий



Раствор для инфузий 5 мг/мл

ПТЛС II ряда

- Моксифлоксацин
- Действует бактерицидно
- Ингибирует синтез ДНК



Раствор для
инфузий
400 мг/250 мл

37.68 BYN

ПТЛС II ряда

- **Гатифлоксацин**
- Действует бактерицидно
- Ингибирует синтез ДНК



Таблетки покрытые оболочкой 400 мг



Таблетки покрытые пленочной оболочкой 400 мг

ПТЛС II ряда

- Амикацин
- Аминогликозид
- Действует бактерицидно
- Разрушает клеточные мембраны бактерий и ингибирует синтез белка



Раствор для в/в и в/м введения 250мг/1мл 2 мл

7.40 ВУН

ПТЛС II ряда

- Капреомицин
- Гликопептид
- Действует бактериостатически
- Подавляет синтез белка в бактериальной клетке



Порошок лиофилизированный
для приготовления раствора
для инъекций 1000 мг

ПТЛС II ряду

- Канамицин
- Аминогликозид
- Дійствує бактерицидно
- Нарушає синтез білка, структуру і функції цитоплазматических мембран



Порошок для приготування
раствора для ін'єкцій 1г

ПТЛС II ряда

- **Стрептомицин**
- Аминогликозид
- В низких концентрациях действует бактериостатически, в высоких – бактерицидно
- Приводит к синтезу неполноценных белков, что приводит к остановке роста и развития микробной клетки. Нарушает структуру цитоплазматических мембран



Порошок для приготовления
раствора для в/м введения
1г №50, 1г №10

27.00 BYN

5.60 BYN

ПТЛС II ряда

- **Этионамид**
- Действует бактериостатически
- Блокирует ферменты и нарушает процессы метаболизма микобактерий

ЭТОМИД
Этионамид

Үлбірлі қабықпен қапталған 250мг таблеткалар
Tabletты, покрытые пленочной оболочкой 250 мг

MACLEODS
|||||

ҚР-ДЗ-5№005609
РК-ЛС-5№005609

50 таблетка
50 таблеток

Tabletты 250мг

ПТЛС II ряда

- Протионамид
- Действует бактериостатически
- Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий. В высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки.



Таблетки 250мг

ПТЛС II ряда

- **Циклосерин**
- Аминогликозид
- В низких концентрациях действует бактериостатически, в высоких – бактерицидно
- Приводит к синтезу неполноценных белков, что приводит к остановке роста и развития микробной клетки. Нарушает структуру цитоплазматических мембран



Капсулы 250мг

ПТЛС II ряда

- Теризидон
- Аминогликозид
- Действует бактериостатически
- Этионамид подавляет синтез белков микобактерий



Капсулы 250мг

ПТЛС II ряда

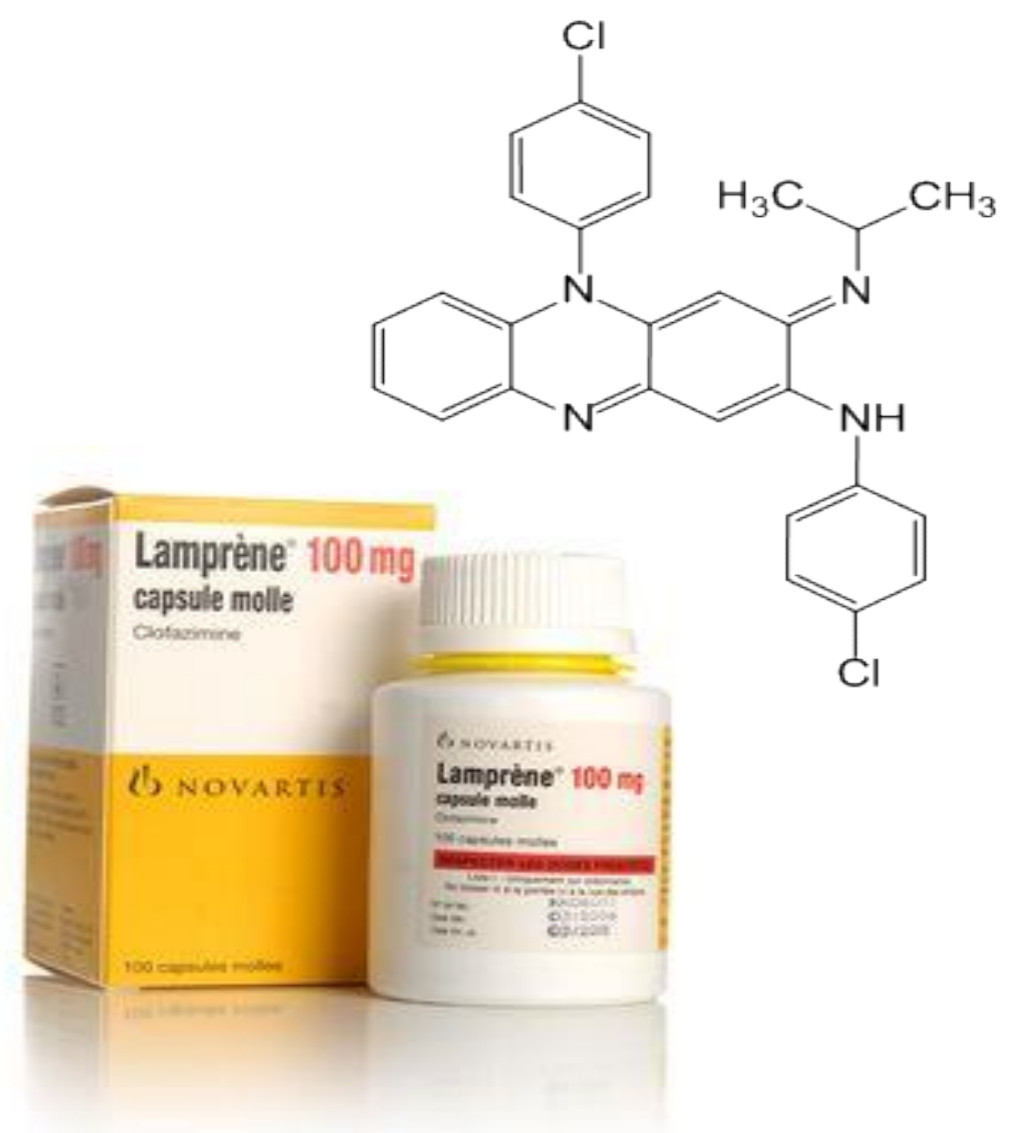
- Линезолид
- Оксазолидиноны
- Действует бактериостатически
- Связывается с бактериальными рибосомами, нарушая процесс трансляции при синтезе белка.



Таблетки 600мг

ПТЛС II ряда

- **Клофазимин** – это антибиотик риминофеназин, который использовался в лечении проказы.
- Действует бактериостатически и бактерицидно на **Mycobacterium leprae**, а также обладает противовоспалительным эффектом. Имеет внутриклеточную и внеклеточную антимикобактериальную активность.

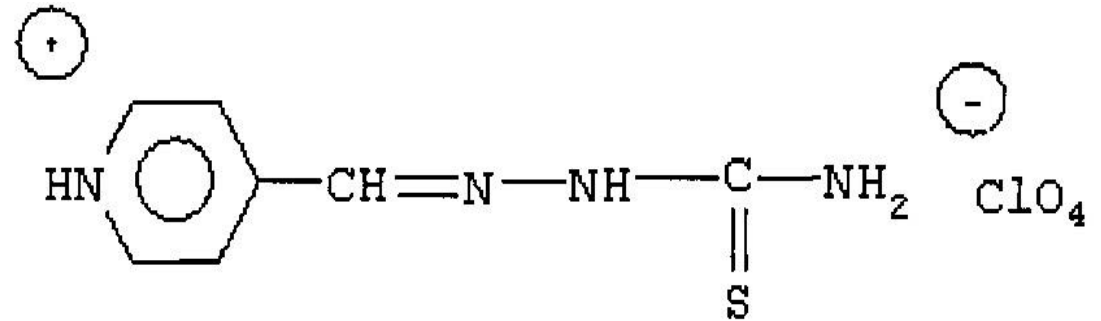
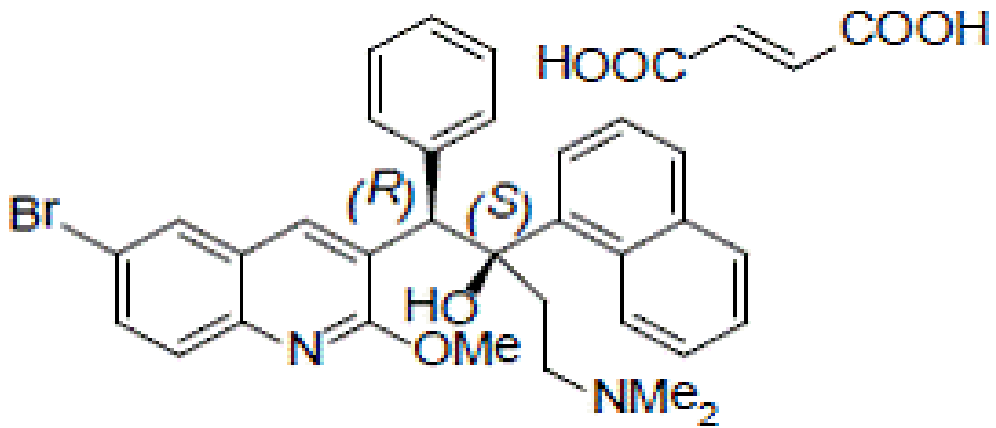


Капсулы 100мг

ПТЛС II ряда

- В случае, когда нет оснований считать пиразинамид эффективным ПТЛС, для усиления стерилизующего эффекта схемы лечения РУ-ТБ следует назначать **клофазимин**.
- Основной нежелательной реакцией **клофазимина**, беспокоящей пациентов, является изменение цвета кожи (окрашивание в красный или темно-коричневый цвет), возникающее у 75-100 % пациентов в течение первых нескольких недель применения и проходящее через несколько месяцев или лет после завершения лечения. При применении **клофазимина** редко наблюдаются тяжелые нежелательные реакции.

Совершенно новыми ПТЛС являются – БЕДАКВИЛИН (Сиртуро) и ПЕРХЛОЗОН



БЕДАКВИЛИН

- **БЕДАКВИЛИН** относится к новому классу ЛС – диарилхинолоновые.
- Действует бактерицидно
- Механизм действия: действует на фермент аденозинтрифосфат-синтазу, играющий основную роль в процессе клеточного дыхания МБТ и многих других микобактерий
- Показан в качестве составной части комбинированной терапии у взрослых пациентов (≥ 18) с легочной формой РУ-ТБ
- Используется на протяжении максимум 24 недель

Перхлозон



Инновационное
ПТЛС **Перхлозон**
выпускается на
фармацевтическом
заводе в Иркутске
ОАО Фармасинтез

Механизм действия не установлен. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. Обладает выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, в том числе устойчивых к другим ПТЛС.

Таблетки покрытые
оболочкой 200мг, 400 мг

В РБ не зарегистрировано

Деламамид



- Деламамид является производным нитродигидроимидазолооксазола
- Действует бактерицидно
- Механизм действия: ингибирует синтез микобактериальной клеточной стенки посредством нарушения биосинтеза метокси-миколевой и кето-миколевой кислот
- Показан в качестве составной части комбинированной терапии у взрослых пациентов (≥ 18) с легочной формой РУ-ТБ, включая ВИЧ-инфицированных
- Используется на протяжении максимум 24 недель

А. Фторхинолоны	Левофлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин
В. Инъекционные ПТЛС второго ряда	Амикацин Капреомицин Канамицин Стрептомицин
С. Другие основные ПТЛС второго ряда	Этионамид/Протионамид Циклосерин/Теризидон Линезолид Клофазимин
Д. Дополнительные ПТЛС (не являются частью основного режима лечения РУ-ТБ)	D1. Пиразинамид Этамбутол Изониазид в высоких дозах D2. Бедаквилин Деламанид D3. ПАСК Имипенем-циластатин Меропенем Амоксициллин-клавулат (Теоацетазон)

Курс химиотерапии состоит из 2 фаз:

- **I – фаза интенсивной терапии (интенсивная фаза)** – или бактерицидная фаза лечения, в которой происходит быстрая гибель МБТ и прекращение бактериовыделения.
- **II - фаза продолжения терапии**, которая направлена на подавление сохраняющейся популяции МБТ и обеспечивает полное уничтожение возбудителя болезни.

Основные принципы химиотерапии:

- Должна быть начата сразу после установления/подтверждения диагноза, и ее проводят непрерывно в течении необходимого срока без перерывов
- На всех этапах лечения несколько ПТЛС применяются одновременно, что способствует предотвращению развития ЛУ
- Применение одного ПТЛС не допускается

Лечение туберкулеза должно быть:

- **Адекватным** по дозировке ПТЛС (в зависимости от массы тела пациента)
- **Контролируемым** (прием ПТЛС должен осуществляться только под непосредственным наблюдением медицинского работника)
- **Непрерывным** (без перерывов в приеме ПТЛС)
- **Комплексным** (с использованием вспомогательных методов лечения и лечебного питания)

Лечение туберкулеза

Лекарственно-чувствительного
(ЛЧ-ТБ)

С моно- и полирезистентностью МБ

Устойчивого к рифампицину
(РУ-ТБ)

С множественной лекарственной устойчивостью
(МЛУ-ТБ)

С широкой лекарственной устойчивостью
(ШЛУ-ТБ)

Туберкулез у детей

Внелегочной Туберкулез

Туберкулез+ВИЧ-инфекция

Лечение Лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ)

- При выявленной чувствительности к рифампицину и изониазиду, пациенту с туберкулезом следует назначить стандартный режим:

2HRZE/4HR

H – Изониазид

R – Рифампицин

Z – Пиразинамид

E – Этамбутол

Лечение Лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ)

ВОЗ рекомендует использование комбинированных ПТЛС с фиксированными дозами:

- Н+R
- Н+R+Z
- Н+R+Z+E
- Н+E и др.

Н – Изониазид
R – Рифампицин
Z – Пиразинамид
E – Этамбутол

Лечение Лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ)

Применение комбинированных ПТЛС имеет следующие преимущества:

- Предотвращение ошибок при назначении лечения
- Прием меньшего количества таблеток, что способствует повышению приверженности к лечению
- Невозможность исключения пациентом некоторых ПТЛС из назначенной схемы лечения, что предупреждает расширение устойчивости

Лечение туберкулеза с моно- и полирезистентностью МБТ

Устойчивость	Схема лечения
Изониазид	Рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон
Изониазид и этамбутол	Инъекционный ПТЛС в течении первых 3 месяцев + Рифампицин, пиразинамид, фторхинолон
Изониазид, этамбутол и пиразинамид	Инъекционный ПТЛС в течении первых 2-3 месяцев + Рифампицин, фторхинолон, этионамид (протионамид), (\pm пиразинамид)
Рифампицин моно- или полирезистентность	Схема терапии РУ-ТБ + Изониазид

Группа D: Дополнительные ПТЛС (не являются частью основного режима лечения РУ-ТБ)

Группа D состоит из ЛС, которые не относятся к основным ПТЛС второго ряда, и подразделяется на 3 подгруппы.

- D1 Исключая пиразинамид, эти ЛС обычно добавляются к основным ПТЛС второго ряда в случае, если невозможно составить схему лечения как **минимум из 4 эффективных ЛС** из группы А-С плюс пиразинамид (всего 5 эффективных ЛС).
- В случае, если пиразинамид не может быть использован из-за подтвержденной устойчивости к нему, либо наличия противопоказаний к его применению, то добавляется больше ПТЛС из группы С и Д, так, чтобы общее количество эффективных ЛС в интенсивной фазе лечения составило 5.

Группа D: Дополнительные ПТЛС
(не являются частью основного режима
лечения РУ-ТБ)

К группе Д2 относятся **бедаквилин и деламанид.**

Профиль безопасности Бедаквилина
ещё полностью не определен.

Использование Бедаквилин у пациентов с РУ-ТБ

Бедаквилин может быть добавлен к рекомендуемой ВОЗ схеме лечения **взрослых** пациентов с **легочной** формой РУ-ТБ при соблюдении следующих условий:

- Эффективное лечение и мониторинг
- Соблюдение критериев включения пациентов для назначения режимов химиотерапии с бедаквилином
- Информированное согласие пациента

Использование Деламаманида у пациентов с РУ-ТБ

- Деламаманид может быть добавлен к рекомендуемой ВОЗ схеме лечения **взрослых** пациентов с **легочной** формой РУ-ТБ, включая ВИЧ-инфицированных.

- С 2015 года в Республике Беларусь начато внедрение схем терапии с использованием новых зарубежных ПТЛС, таких как бедаквилин, деламамид, клофазимин, которые Республика Беларусь, имеющая, по оценке ВОЗ, одну из лучших в мире противотуберкулезных программ, получает бесплатно в качестве бонуса или за счет средств гранта глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом, малярией.
- Бедаквилин, деламамид (группа D) и клофазимин (группа C) не зарегистрированы в Республике Беларусь.
- У некоторых ЛС не было рекомендаций по применению, и белорусские ученые сами их разработали, внося, таким образом, лепту в мировой опыт. В частности, **впервые в мире специалисты РНЦ пульмонологии и фтизиатрии применили деламамид у детей.**

- **Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез (МЛУ-ТБ)** – это туберкулез, вызываемый микобактериями туберкулеза, которые являются устойчивыми к рифампицину и изониазиду, т.е. к основным двум ПТЛС первого ряда.
- **Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)** – это устойчивость к любому фторхинолону и как минимум к одному из трех инъекционных ПТЛС второго ряда (капреомицин, канамицин или амикацин) в дополнении к множественной лекарственной устойчивости.

Лечение РУ-ТБ/ШЛУ-ТБ

- Лечение РУ-ТБ/ШЛУ-ТБ составляется по тем же принципам, что и РУ-ТБ/МЛУ-ТБ с разницей лишь в том, что количество эффективных ПТЛС в интенсивной фазе лечения рекомендуется увеличить до шести как минимум, и до четырех как минимум в фазе продолжения лечения.
- Общая продолжительность лечения ШЛУ-ТБ составляет не менее 24 месяцев. При наличии показаний возможно рассмотреть применение хирургического метода лечения.

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)

Стандартный укороченный режим лечения состоит из 2ух фаз:

- **Интенсивная фаза** включает: гатифлоксацин (или моксифлоксацин), канамицин, протионамид, клофазимин, изониазид в высоких дозах, пиразинамид и этамбутол.
- Длительность интенсивной фазы – 4 месяца (6 месяцев).

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)

- **Фаза продолжения** включает: гатифлоксацин (или моксифлоксацин), клоfazимин, пиразинамид и этамбутол.
- Длительность фазы продолжения – 5 месяцев.

Выводы:

- Настоящую угрозу представляет неуклонный рост туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя
- Существенным вкладом в повышение эффективности лечения станет открытие молекул с другим механизмом действия, чем известные ПТЛС, разработка новых представителей известных классов антибиотиков, создание новых комбинированных ПТЛС.

24 марта
Всемирный
день борьбы
с туберкулезом



Спасибо за
внимание!