# Современная химиотерапия туберкулеза легких

### «Лікування та Діагностика», 2'96, стр. 14

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Фещенко Юрий Иванович**, член-корреспондент АМН Украины Директор Института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского АМН УкраиныГлавный фтизиатр и пульмонолог МЗ Украины |

В апреле 1993 года ВОЗ объявила туберкулез глобальной угрозой для человечества. Ежегодно на земном шаре туберкулезом заболевают 7–10 млн человек и умирают 3 млн человек. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу на Африканском континенте сегодня вышла из-под контроля. По прогнозам ВОЗ в ближайшее десятилетие на Земле заболеет свыше 90 млн человек и умрет от этой болезни более 30 млн.

В Украине в настоящее время зарегистрировано более 600 тыс больных туберкулезом, из них 125 тысяч – активным. C 1990 по 1995 гг. заболеваемость всеми формами туберкулеза выросла на 29,7%, т.е. с 32 до 41,5 на 100 тыс населения, ежегодный прирост показателя заболеваемости составляет около 6%. Особенно неблагоприятно, что увеличивается заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением: с 1990 по 1995 гг. она выросла на 43,8%. Смертность за этот период увеличилась на 74,1% (с 8,1 на 100 тыс населения в 1990 году до 14,1 в 1995 г.).

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Украине продолжает из года в год ухудшаться.

Антибактериальная терапия является в настоящее время основным методом лечения больных туберкулезом. Она занимает ведущее место и в большинстве других противотуберкулезных мероприятий.

Наиболее важные достижения фтизиатрии последних лет связаны с химиотерапией (ХТ). Так, разработаны новые высокоэффективные и более короткие режимы ХТ при различных, в том числе деструктивных формах туберкулеза легких. Эти режимы ХТ позволяют не только достичь высоких результатов у подавляющего большинства больных, но и значительно сократить общую продолжительность лечения, в частности его основного стационарного этапа. Расширились возможности своевременной коррекции ХТ, улучшения ее переносимости, прогноза и контроля за ее осуществлением.

***Режим ХТ*** – это понятие, включающее количество и сочетание противотуберкулезных препаратов, назначаемых тому или иному больному, методику их применения, т.е. дозы, кратность и ритм приема препаратов (в один или несколько приемов в течение дня, ежедневно или интермиттирующе – через день, 2–3 раза в неделю), пути введения препаратов (внутрь, внутримышечно, внутривенно, эндобронхиально, в виде ингаляций, местно и т.д.) и другие факторы. Все эти компоненты определяют разнообразие режимов ХТ и, в известной степени, их неодинаковую эффективность.

Достижения в области разработки высокоэффективных режимов ХТ в значительной мере связаны с переоценкой в последние годы возможностей и характера действия противотуберкулезных препаратов, новыми данными в области микробиологии, экспериментальной ХТ туберкулеза и фармакокинетики антибактериальных средств.

В настоящее время вместо прежней классификации, делившей все противотуберкулезные средства на препараты I, II ряда и новые, действует классификация Международного противотуберкулезного союза (1975), согласно которой все противотуберкулезные препараты делятся по своей эффективности на три группы: группа А (I) – препараты наиболее эффективные – изониазид и рифампицин; группа В (II) – препараты промежуточной (значительной или средней) эффективности – стрептомицин, этамбутол, пиразинамид, этионамид, протионамид, циклосерин и виомицин (флоримицин); группа С (III) – препараты наименее эффективные – ПАСК и тиоацетазон. К препаратам группы В (II) можно отнести и новые антибиотики – капреомицин и офлоксацин (ципрофлоксацин).

Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов и различных их сочетаний определяется многими факторами, основными из которых являются: наличие и выраженность бактерицидного действия в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ), их различных популяций и при разной локализации; выраженность бактериостатического действия на МБТ, их различные популяции и локализации; взаимодействие между различными препаратами; создаваемая бактериостатическая активность крови; степень проникновения в зоны поражения; способность индуцировать лекарственную устойчивость возбудителя и способность предупреждать ее развитие к сочетаемому препарату; переносимость препаратов больными.

По наличию или отсутствию бактерицидного действия на МБТ противотуберкулезные препараты делятся на бактерицидно действующие препараты (изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид) и действующие в основном или только бактериостатичеси (все остальные противотуберкулезные средства).

*Изониазид* и в еще большей степени *рифампицин* оказывают бактерицидное действие на весь спектр микобактериальной популяции – как на интенсивно размножающиеся при прогрессировании туберкулеза микобактерии, располагающиеся преимущественно внеклеточно, так и на находящиеся в состоянии персистирования (покоящиеся, “дремлющие”) МБТ, одним из вариантов которых являются -формы. Персистирующие микобактерии располагаются исключительно внутриклеточно (внутри макрофагов). Такая локализация микобактерий преобладает при затихании или торпидном течении туберкулезного процесса, особенно вследствие подавления размножения внеклеточно расположенных бактериальных клеток. Состояние персистирования МБТ внутри фагоцитов встречается и при малоактивных формах туберкулеза, в том числе при стабильных очаговых и туберкуломоподобных образованиях.

Бактерицидно воздействует и *стрептомицин*, но лишь на активно размножающуюся, внеклеточно расположенную популяцию. *Пиразинамид* обладает мощным стерилизующим эффектом в отношении персистирующих, находящихся в состоянии метаболического покоя микобактерий, а на внеклеточно расположенные МБТ почти не действует даже бактериостатически. Незначительным бактерицидным действием, мало или почти не проявляющимся в клинических условиях, обладают *этамбутол, этионамид* и *протионамид*.

Бактериостатическим действием в отношении МБТ в наибольшей степени обладают *изониазид* и *рифампицин*, затем – *этионамид, протионамид, стрептомицин, этамбутол, канамицин,* проявляющие значительный туберкулостатический эффект, затем – *капреомицин, флоримицин, пиразинамид, циклосерин, офлоксацин, ПАСК* и *тиоацетазон* (умеренное или слабое действие).

*Изониазид* (и его производные – фтивазид, метазид, салюзид), *рифампицин, этионамид, протионамид, этамбутол* проявляют одинаковую активность в отношении внутри- и внеклеточно расположенных МБТ. Между тем *стрептомицин, канамицин, капреомицин* и *флоримицин* оказывают очень слабое бактериостатическое действие в отношении внутриклеточно расположенных МБТ, но выраженное (а капреомицин и флоримицин – умеренное) антимикробное действие на активно размножающиеся внеклеточно расположенные особи. *ПАСК* и *тиоацетазон* обладают небольшой бактериостатической активностью в отношении только внеклеточно расположенных МБТ.

Важным показателем эффективности медикамента является его диффузионная способность. К препаратам, обладающим хорошей диффузией (т.е. способностью проникать в различные очаги поражения, в том числе труднодоступные – толстостенные каверны, казеозные очаги, туберкуломы, участки цирроза, казеозно измененные лимфатические узлы и др., и достигать в них действенных концентраций), относятся *рифампицин, изониазид, пиразинамид, этионамид, протионамид* и *этамбутол*. Между тем *стрептомицин, канамицин, капреомицин* и *флоримицин* в такие очаги диффундируют плохо. Поэтому их лечебный эффект ограничен преимущественно регрессией инфильтративных, а также свежих очаговых и деструктивных изменений в легких. Примерно аналогичными диффузионными свойствами обладают *ПАСК* и *тиоацетазон*, но их лечебное действие еще менее выражено.

Побочное действие противотуберкулезных препаратов разнообразно, а нередко и специфично, проявляется различными клиническими симптомами и синдромами. Диспептические явления могут вызывать *этионамид, протионамид, этамбутол, ПАСК, рифампицин* и др., гепатотоксические – *изониазид* и его производные, *рифампицин, пиразинамид, этионамид, протионамид* и др., неврологические – *циклосерин, изониазид, этионамид, протионамид, этамбутол, офлоксацин* и его производные, аллергические – *стрептомицин, канамицин, капреомицин, флоримицин, рифампицин, офлоксацин* и др., нефротоксические, вестибулярные, ототоксические – *стрептомицин, канамицин, капреомицин, флоримицин* и др. Крайне редки побочные явления иного характера. В целом, переносимость каждого противотуберкулезного препарата вполне удовлетворительная. Несколько чаще других побочные явления вызывают *циклосерин, этионамид, протионамид* и *канамицин*, реже – другие препараты.

Средние разовые и суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых приведены в таблице.

|  |
| --- |
| Таблица. Средние разовые и суточные дозы противотуберкулезных препаратов |
| **Название препарата** | **Средние дозы (г) для взрослых с массой тела 60–70 кг** | **Суточная доза препарата (мг/кг массы тела)** |
| **разовая** | **суточная** |
| Изониазид | 0,3 – 0,6 | 0,3 – 0,6 | 5 – 10 |
| Фтивазид | 0,5 – 1,0 | 1,0 – 1,5 | 15 – 25 |
| Метиазид | 0,5 – 1,0 | 1,0 | 15 |
| Рифампицин | 0,6 | 0,6 | 10 |
| Стрептомицин | 0,75 – 1,0 | 1,0 | 15 |
| Пиразинамид | 0,75 – 2,0 | 1,5 – 2,0 | 25 – 30 |
| Этамбутол | 1,4 – 1,8 | 1,4 – 1,8 | 25 – 30 |
| Этионамид | 0,25 – 0,75 | 0,75 – 1,0 | 12 – 15 |
| Протионамид | 0,25 – 0,75 | 0,75 – 1,0 | 12 – 15 |
| Канамицин | 0,75 – 1,0 | 1,0 | 15 |
| Флоримицин | 1,0 | 1,0 | 15 |
| Капреомицин | 1,0 | 1,0 | 15 |
| Циклосерин | 0,25 | 0,75 | 10 – 13 |
| Офлоксацин | 0,5 – 1,0 | 0,5 – 1,0 | 8 – 15 |
| ПАСК | 4,0 – 12,0 | 9,0 – 12,0 | 150 – 200 |
| Тиоацетазон | 0,15 | 0,15 | 2 – 2,5 |

Как видно, у большинства препаратов разовые и суточные дозы совпадают, т.е. суточная доза вводится обычно в один прием. Это обеспечивает высокий уровень препарата в крови и очагах поражений.

Больным старше 60–65 лет дозы препаратов, как правило, уменьшают на 25–30% по сравнению со стандартными. Дозы снижают и при развитии побочного действия препаратов, а также у лиц с весом менее 50–55 кг.

При интермиттирующем (через день, 2–3 раза в неделю) применении ряда препаратов их дозы можно повышать – *этамбутола* и *пиразинамида* – до 35 мг/кг, *изониазида* – до 10–12 мг/кг.

В настоящее время весь период лечения активного туберкулеза легких, прежде всего деструктивного, бациллярного разделяют на два этапа.

На ***первом этапе***, полностью проводимом в больничных условиях, осуществляется интенсивная ежедневная антибактериальная терапия с целью подавить размножение бактериальной популяции, добиться ее количественного уменьшения и частичной стерилизации поражений.

***Второй этап*** или фаза долечивания – это проведение менее интенсивной, преимущественно интермиттирующей ХТ с целью воздействия (лучше бактерицидного) на оставшуюся бактериальную популяцию (в большинстве своем находящуюся внутриклеточно в виде персистирующих форм), предупреждения ее размножения и полной стерилизации остаточных поражений. Этот этап в основном осуществляется в амбулаторных и (или) санаторных условиях либо, при необходимости, в дневном стационаре.

В процессе ХТ возможно развитие лекарственной устойчивости МБТ. Наиболее быстро она развивается к высокоэффективным противотуберкулезным препаратам, особенно к тем, которые легко диффундируют через клеточные мембраны и наиболее тесно контактируют с возбудителем (*рифампицин, пиразинамид, изониазид, этионамид* и *протионамид*). К ним резистентность МБТ может развиваться уже в первые месяцы неадекватной ХТ. Возможно, довольно быстрое развитие устойчивости к *стрептомицину* и *канамицину*. К другим препаратам резистентность развивается медленнее и реже. Однако современные режимы ХТ и прежде всего рациональные сочетания из 3–4 и более препаратов позволяют абациллировать почти всех больных деструктивным туберкулезом легких и тем самым предупредить у них возникновение лекарственной устойчивости МБТ.

В настоящее время для больных с различными формами туберкулеза разработаны стандартные режимы ХТ. Составлены также схемы и установлены сроки для различных ее этапов. Это, однако, не исключает индивидуализации ХТ, определяющейся многими факторами – характером бактериальной популяции, ее массивностью и лекарственной чувствительностью, характером туберкулезных поражений, клиническим течением заболевания, динамикой процесса и бактериовыделения под воздействием ХТ в прошлом и в настоящее время, переносимостью противотуберкулезных препаратов, наличием сопутствующих заболеваний и др.

Из вышеизложенного вытекает ***основной принцип современной ХТ*** бациллярного деструктивного туберкулеза легких – сочетанное применение антибактериальных средств (на первом этапе лечения не менее трех–четырех), причем с использованием такого режима и прежде всего такой комбинации противотуберкулезных препаратов, которая обеспечивала бы воздействие (по возможности бактерицидное) на весь спектр бактериальной популяции. Адекватность ХТ определяется динамикой бактериовыделения и в конечном счете – стерилизацией очагов поражений.

Результаты антибактериальной терапии в большой степени определяются и продолжительностью лечения. Относительно длительное (но значительно более короткое, чем в прошлые годы) применение противотуберкулезных препаратов необходимо для достижения выраженных и стойких бактериологических и рентгенологических результатов. Разработанные в последние годы высокоэффективные режимы ХТ позволили резко сократить в большинстве случаев сроки лечения больных активным туберкулезом, в том числе деструктивным туберкулезом легких, особенно впервые выявленным, до 6–8 месяцев.

ХТ должна быть и контролируемой, т.е. обеспечивающей регулярный прием больными назначенных препаратов. В этой связи большое значение имеют выбор адекватной организационной формы осуществления ХТ, преемственность стационарного и амбулаторного лечения.

Одним из важных принципов лечения больных туберкулезом является и его комплексность, т.е. антибактериальная терапия, как основной метод лечения туберкулеза, должна быть дополнена соответствующим гигиеническим режимом, диетой, патогенетической и симптоматической терапией, а в отдельных случаях и хирургическими или коллапсотерапевтическими вмешательствами.

Основными критериями эффективности ХТ у больных с впервые выявленным, рецидивным и хроническим деструктивным туберкулезом легких являются прекращение бактериовыделения и заживление каверн, а также сроки их ликвидации.

Остановимся на конкретных режимах ХТ у основных контингентов лиц, страдающих активным туберкулезом.

У больных с **впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких** одним из наиболее эффективных режимов ХТ является сочетание изониазид + рифампицин + пиразинамид + стрептомицин. Это сочетание используется при ежедневном применении всех препаратов в первые 2–3 мес интенсивной ХТ. Почти не уступает ему по эффективности сочетание изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол. Возможно применение и комбинации изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол. Сочетания из 3 препаратов несколько уступают по эффективности четырехкомпонентным комбинациям. Лишь сочетание изониазид + рифампицин + пиразинамид близко по эффективности комбинации изониазид + рифампицин + пиразинамид + стрептомицин. Поэтому только это из тройных сочетаний допустимо для первоначального лечения больных деструктивным туберкулезом легких.

В последующие 4–5 мес интенсивность ХТ уменьшается и применяют 3 или 2 противотуберкулезных препарата, в число которых должны входить изониазид и рифампицин. При этом они могут применяться как ежедневно, так и через день либо 3 раза в неделю. Возможен и смешанный вариант, когда один из этих препаратов применяется ежедневно, а другой – интермиттирующе, либо вначале ежедневно, а на заключительном этапе ХТ – интермиттирующе.

Высокоэффективным методом интенсивной ХТ больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких является применение полихимиотерапии из 5–6 препаратов. Чаще всего это комбинация изониазид + рифампицин + пиразинамид + стрептомицин + этамбутол, иногда с присоединением этионамида или протионамида. Возможны и другие варианты. В условиях такой полихимиотерапии часть препаратов (2–3) применяется ежедневно, а другая часть (2–3) – интермиттирующе (через день или 3–2 раза в неделю). При этом ежедневная интенсивность ХТ должна составлять 3–4 препарата, но не более. Такая полихимиотерапия применяется в первые 3–4 мес лечения, после чего интенсивность ХТ снижается до 3, а затем и до 2 препаратов с тем, чтобы общая длительность всего курса ХТ оставляла 6–8 месяцев. Полихимиотерапия из 5–6 препаратов особенно целесообразна в редких случаях первичной лекарственной устойчивости МБТ, которая обычно регистрируется у 4–8% больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких (в основном к 1–2 препаратам – изониазиду, рифампицину или стрептомицину).

При указанных режимах ХТ бактериовыделение прекращается у 98–100% больных, обычно в первые 1–2 мес, каверны заживают у 93–95%, преимущественно через 2–6 месяцев.

Если в эти сроки наступает абациллирование и заживление полостей распада и если применялись вышеуказанные режимы ХТ, то общая длительность всего курса ХТ может ограничиться 6–8 месяцами. В остальных случаях общие сроки ХТ достигают 9–10 мес и более.

Если применялись менее эффективные режимы ХТ, отличающиеся от вышеуказанных, то длительность лечения продлевается до 10–12 мес и более.

Основными критериями, определяющими продолжительность всего курса ХТ, являются, помимо применявшихся режимов ХТ, сроки исчезновения признаков активности туберкулезного процесса и характер остаточных изменений. После ликвидации в условиях стационара признаков активности туберкулезного процесса (бактериовыделения, полостей распада, свежих очагов, инфильтративных фокусов, клинических симптомов), ХТ (неинтенсивная) продолжается еще в течение 2 мес при малых остаточных изменениях и в течение 4 мес при больших остаточных изменениях. Заключительный 2–4-месячный этап осуществляется уже в амбулаторных или амбулаторно-санаторных условиях.

У больных с **рецидивами деструктивного туберкулеза легких** режимы и сроки ХТ в основном аналогичны или близки к вышеуказанным. Все же при рецидивах следует предпочесть на интенсивном этапе лечения режимы полихимиотерапии из 5-6 препаратов. Кроме того, у отдельных больных с рецидивами с самого начала интенсивной ХТ вместо одного или двух препаратов, которые в прошлом применялись весьма длительно или к которым выявилась устойчивость МБТ, целесообразно назначать другие (например, канамицин, этионамид или протионамид), или и первые и другие, но преимущественно интермиттирующе.

Общие сроки лечения больных с рецидивами деструктивного туберкулеза легких близки к срокам ХТ впервые выявленных больных, превышая их в среднем на 1–1,5 месяца.

Результаты современной ХТ этих контингентов больных также весьма близки. Лишь в незначительной степени они хуже при рецидивах, при которых бактериовыделение прекращается обычно у 96–99% больных, а каверны заживают у 89–93%.

Частота побочных явлений от вышеуказанных режимов ХТ у обоих контингентов больных колеблется в пределах 16–32% случаев, при этом резко выраженные реакции не превышают 4–5%.

При вышеуказанных интенсивных режимах ХТ и значительно сокращенных (по сравнению с предыдущими десятилетиями) общих сроках лечения обеспечивается в последующие годы стойкость достигнутых результатов у подавляющего числа больных с впервые выявленным и рецидивным деструктивным туберкулезом легких. В последующие годы рецидивы туберкулезного процесса возникают не чаще, чем в 1–3% случаев.

При лечении больных с **малыми формами туберкулеза легких** (т.е. с активным, но не деструктивным туберкулезом без бактериовыделения) применяются менее интенсивные и более короткие по срокам режимы ХТ. Так, в первые 2 мес применяются комбинации из 3 препаратов, вводимых ежедневно,– чаще всего изониазид + рифампицин + пиразинамид. Возможны и другие варианты, включающие 3 препарата из числа таких, как изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол. В последующие 2–4 мес применяются ежедневно или интермиттирующе (через день, 3 раза в неделю) комбинации преимущественно из 2 препаратов – в основном изониазид + рифампицин, реже – из 3 препаратов, но только интермиттирующе.

Общие сроки лечения больных с малыми формами туберкулеза колеблются в зависимости от быстроты регрессии поражений, характера остаточных изменений и примененных режимов ХТ от 4 до 6 мес, при этом сроки лечения в круглосуточном или дневном стационаре ограничиваются 2–3 мес, а заключительный этап проводится в амбулаторных условиях.

Наиболее сложным является лечение больных **хроническим деструктивным туберкулезом легких**, в прошлом уже подвергавшихся (часто многократно) безуспешной ХТ. Этот контингент на 55–60% состоит из больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и на 35–45% – из лиц с хроническим течением диссеминированного, кавернозного и цирротического туберкулеза легких (при наличии деструктивных изменений). У многих из них применявшаяся в прошлом ХТ была недостаточно интенсивной и продолжительной, нередко хаотичной, бессистемной, без учета лекарственной чувствительности МБТ, с частыми перерывами, а поэтому неадекватной и неэффективной.

Больные хроническими деструктивными формами туберкулеза легких, являясь основным источником туберкулезной инфекции, представляют наибольшую эпидемиологическую опасность, в значительной мере определяя уровень заболеваемости и болезненности и почти исключительно – инвалидности и смертности от туберкулеза.

Поэтому ХТ хронического деструктивного туберкулеза легких представляет собой не только клиническую, но и эпидемиологическую проблему. Ликвидация бактериовыделения (наряду с рентгенологическими сдвигами) у этих больных является не только важнейшим клиническим показателем эффективности их лечения, но и главным условием уменьшения эпидемиологической опасности и успешного выполнения многих мероприятий по борьбе с туберкулезом.

Терапия больных хроническими деструктивными формами туберкулеза представляет собой значительно большие трудности, чем ранее не леченных, как вследствие частого развития у них лекарственной устойчивости МБТ, так и вследствие более тяжелого характера туберкулезного процесса (наличия крупных или множественных каверн различной давности, нередко с ригидными фиброзными стенками, а также более или менее выраженных инфильтративных, очаговых, и фиброзных изменений в легких), большей выраженности и частоты осложнений основного процесса, сопутствующих заболеваний, функциональных нарушений различных органов и систем, а также большего удельного веса лиц пожилого и старческого возраста.

Лекарственная устойчивость МБТ регистрируется у 50–75% больных данного контингента, причем преобладает резистентность к наиболее активным препаратам – изониазиду, рифампицину и стрептомицину.

Одним из основных принципов ХТ больных хроническими деструктивными уже ранее леченными формами туберкулеза легких является индивидуализированное и сочетанное применение антибактериальных средств (не менее трех-четырех), причем таких, которые были бы действенны для данного больного, т.е. к которым сохранилась чувствительность МБТ. Из этих препаратов, особенно тех, которые не применялись в прошлом или применялись непродолжительно, составляется такой режим ХТ и, прежде всего, такая лекарственная комбинация, которые бы в максимально возможной степени (с учетом характера поражений, течения процесса, переносимости туберкулостатиков, сопутствующих заболеваний, возраста больных и других факторов) приводили к подавлению размножения, а еще лучше – к гибели всей бактериальной популяции.

К сохранившим чувствительность к МБТ препаратам возможно присоединение изониазида и (или) рифампицина, к которым развилась устойчивость возбудителя. В этих случаях изониазид и рифампицин (которые лучше назначать в больших дозах, но интермиттирующе, или вводить внутривенно, эндобронхиально либо внутрикавернозно) могут воздействовать на сохранившую чувствительность к ним часть микобактериальной популяции, а также могут способствовать дальнейшему уменьшению вирулентности микобактерий и более торпидному течению заболевания.

Таким образом, наиболее эффективным режимом ХТ больных хроническим деструктивным туберкулезом легких является полихимиотерапия из 4–6 противотуберкулезных препаратов.

Имеется большое количество различных вариантов полихимиотерапии. Это – прежде всего использование 4, 5 или 6 противотуберкулезных препаратов. Туберкулостатики при полихимиотерапии могут применяться или только ежедневно или только интермиттирующе либо (чаще) одновременно часть препаратов ежедневно, а другая часть – интермиттирующе. При этом за один день больной должен принимать не менее 3 препаратов, но не более 4 препаратов.

Средства, составляющие полихимиотерапию, назначаются из числа всех имеющихся противотуберкулезных препаратов – прежде всего из числа таких, как изониазид, рифампицин, этамбутол, этионамид (протионамид), пиразинамид, канамицин (флоримицин, капреомицин), стрептомицин, циклосерин и офлоксацин.

Примеры полихимиотерапии из 4 препаратов, применяемых только или в основном ежедневно: 1) рифампицин + этамбутол + этионамид (протионамид) + канамицин (или флоримицин, или капреомицин); 2) изониазид + этамбутол + этионамид + канамицин; 3) этамбутол + этионамид + пиразинамид + циклосерин; 4) рифампицин + изониазид + канамицин + этамбутол (или этионамид); 5) изониазид + этионамид + пиразинамид + офлоксацин и др.

Примеры полихимиотерапии из 5 препаратов: 1) изониазид (через день, по четным числам) + рифампицин (через день, по нечетным числам) + этамбутол (ежедневно) + канамицин (ежедневно) + этионамид (ежедневно); 2) рифампицин (по четным) + пиразинамид (по нечетным) + этионамид (по четным) + канамицин (по нечетным) + этамбутол (ежедневно); 3) изониазид (ежедневно) + этионамид или протионамид (ежедневно) + рифампицин (по четным) + пиразинамид (по нечетным) + циклосерин (по четным); 4) канамицин или капреомицин, флоримицин (ежедневно) + офлоксацин (ежедневно) + пиразинамид (по четным) + этамбутол (по нечетным) + изониазид (2–3 раза в неделю); 5)пиразинамид (ежедневно) + этамбутол (ежедневно) + рифампицин (3 раза в неделю – понедельник, среда, пятница) + изониазид (2 раза в неделю – вторник, суббота) + канамицин или стрептомицин (2 раза в неделю – четверг, воскресенье) и др.

Примеры полихимиотерапии из 6 препаратов: 1) этамбутол (ежедневно) + канамицин или флоримицин или капреомицин (ежедневно) + рифампицин (по четным) + изониазид (по нечетным) + этионамид или протионамид (по четным) + пиразинамид (по нечетным); 2) этионамид (ежедневно) + канамицин или стрептомицин, или флоримицин (по четным) + рифампицин (по нечетным) + изониазид (по четным) + этамбутол (по четным) + пиразинамид (по нечетным); 3) этамбутол (ежедневно) + офлоксацин (ежедневно) + канамицин или флоримицин или капреомицин (по четным) + изониазид (по нечетным) + этионамид (по четным) + циклосерин (по нечетным); 4) по четным – рифампицин + этамбутол + пиразинамид, а по нечетным – изониазид, этионамид и др.

При выборе режимов полихимиотерапии необходимо строго соблюдать противопоказания для совместного применения ряда препаратов (например, стрептомицина, канамицина, капреомицина и флоримицина, или этионамида и протионамида, или изониазида, фтивазида и метазида), учитывать переносимость препаратов в прошлом и настоящем, а также возможность их потенцирующего отрицательного действия на функцию тех или иных органов и систем.

Особое внимание уделяется функции печени, поскольку большинство высокоэффективных противотуберкулезных средств гепатотоксично. Поэтому при необходимости применения нескольких таких препаратов (например, изониазида, рифампицина, пиразинамида, протионамида и др.) их прием назначают в разное время суток или по возможности в разные дни. В условиях полихимиотерапии назначение препаратов в разное время суток не только улучшает ее переносимость, но и обеспечивает создание нескольких высоких пиков концентраций препаратов в крови и очагах поражений.

При полихимиотерапии способы введения противотуберкулезных препаратов могут быть различными – наряду с обычными, превалирующими методами (внутрь, внутримышечно) нередко используется и внутривенное, эндобронхиальное, ингаляционное, внутрикавернозное, лимфотропное или иное введение.

После того, как избран определенный режим полихимиотерапии, он должен достаточно длительно применяться (не менее 5–6 мес) при условии благоприятной динамики процесса, сохранения чувствительности МБТ к используемым препаратам и их удовлетворительной переносимости.

Очень важной, особенно на этапе интенсивной ХТ, является бактериологическая динамика. Для ее количественной оценки используют бактериоскопический и культуральный методы исследования. Уменьшение вегетирующей популяции во время лечения является хорошим прогностическим признаком. При оптимально составленной и эффективной ХТ в течение первых 3 мес бактериовыделение прекращается или, по крайней мере, значительно уменьшается его активность.

Длительное стабильное бактериовыделение или тенденция к его увеличению (в том числе после временного уменьшения), наоборот, свидетельствует о неэффективности данного режима ХТ и появлении устойчивости МБТ к используемым препаратам или к некоторым из них. Имеется прямая корреляция между массивностью бактериовыделения, частотой развития лекарственной устойчивости и объемом деструктивного процесса. Поэтому, если на протяжении первых 2–3 мес лечения отсутствуют благоприятные бактериологические и клинико-рентгенологические сдвиги, то не позже этого срока необходимо менять режим полихимиотерапии. При этом требуется замена по меньшей мере двух препаратов другими туберкулостатиками.

Режимы полихимиотерапии необходимо корректировать и в зависимости от характера лечебного и, особенно, антимикробного действия препаратов, характера и динамики туберкулезного процесса. Так, например, после дезинтоксикации, рассасывания воспалительных и свежих очаговых образований в легких, снятия инфильтративной вспышки процесса, уменьшения массивности или исчезновения бактериовыделения, выраженной регрессии свежих деструкций стрептомицин, канамицин, капреомицин или флоримицин отменяют и заменяют препаратами, лучше диффундирующими в каверны, туберкуломы, казеозные очаги, эффективно воздействующими на внутриклеточно расположенные МБТ.

Коррекция интенсивной ХТ зависит и от переносимости применяемых препаратов, характера их побочного действия, функционального состояния органов и систем организма, сопутствующих заболеваний и т.п. Для предупреждения или уменьшения побочных реакций длительно применяется пиридоксин (50–100 мг в сутки), назначаются аскорбиновая кислота, никотинамид, галаскорбин, кортикостероиды, антигистаминные, липотропные, дезинтоксикационные и другие средства. Эффективно использование интермиттирующего метода приема противотуберкулезных препаратов, а в необходимых случаях – снижение их доз и как крайняя мера – временная или полная отмена отдельных препаратов.

Наиболее интенсивный этап полихимиотерапии осуществляется в первые 5–6 мес лечения, в течение которых, как правило, прекращается бактериовыделение и достигаются выраженные клинико-рентгенологические сдвиги. ***После прекращения бактериовыделения***, а лучше через 1–2 мес после этого интенсивность полихимиотерапии снижают путем уменьшения количества применяемых препаратов (за счет тех, лечебное действие которых к этому времени исчерпано или ограничено, либо которые плохо переносились) или путем перехода на интермиттирующее введение всех или почти всех туберкулостатиков. В этот период полихимиотерапия состоит не более, чем из 4–5 препаратов, вводимых только или преимущественно прерывисто. На данном этапе применяются в основном *рифампицин, пиразинамид, этамбутол, этионамид (протионамид)* и *изониазид*, обладающие лучшей диффузионной способностью и наивысшей активностью в отношении внутриклеточно расположенных и персистирующих МБТ. Значительно реже используются *канамицин, стрептомицин, флоримицин, капреомицин* и *офлоксацин*. В дальнейшем, по мере выраженной регрессии или ликвидации каверн, переходят на режим ХТ из трех, а позже двух препаратов, вводимых преимущественно интермиттирующе.

В целом, общая продолжительность непрерывного курса ХТ больных хроническими деструктивными формами туберкулеза легких должна составлять от 12 до 18 месяцев. При этом полихимиотерапия осуществляется в первые 6–8 мес, притом в условиях стационара. Здесь необходимо стабилизировать процесс, достигнуть стойкого абациллирования и выраженного рентгенологического улучшения, в том числе заживления каверн или значительной их регрессии.

В стационаре после нескольких месяцев интенсивной ХТ у ряда больных решается вопрос о хирургическом вмешательстве – в основном различных видах резекции легкого. Второй менее интенсивный этап лечения осуществляется в течение 6–10 мес в амбулаторных или санаторно-амбулаторных условиях.

Вышеописанная ХТ при хронических деструктивных формах туберкулеза легких приводит к прекращению бактериовыделения у 75–83% больных, заживлению каверн – у 30–40% и к частичной регрессии каверн (уменьшению размеров, истончению стенок и ликвидации части полостей) – у 40–50%. При этом бактериовыделение прекращается, в основном, через 2–4 мес полихимиотерапии, а заживление каверн – через 5–10 мес и более. Еще у 7–10% больных полихимиотерапия, ограничив или стабилизировав процесс, дает возможность осуществить хирургическое вмешательство на легких. Побочные явления от полихимиотерапии возникают у 35–48% больных хроническим туберкулезом, из них резко выраженные, вынуждающие значительно снизить интенсивность лечения – только у 10–15%.

Следует особо подчеркнуть необходимость сотрудничества медицинских работников с больными на всех этапах лечения, понимания пациентом важности скрупулезного выполнения медицинских предписаний, осуществления самоконтроля и контроля персонала за приемом препаратов.

Осуществление в полном объеме всего комплекса вышеуказанных лечебных и организационных мероприятий обеспечивает достижение хороших как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии больных туберкулезом легких.

*Надійшла 24 січня 1996 р.*

### Рекомендована література

1. Критерии клинического излечения и оценка результатов комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания: Методические рекомендации/Гавриленко В.С.– Москва: Московский НИИ туберкулеза МЗ РСФСР, 1990.– 20 с.
2. Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей/Под ред. Хоменко А.Г.– Москва: Медицина, 1988.– 575 с.
3. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Про стан і проблеми фтизіопульмонологічної допомоги населенню України//Журнал АМН України.– 1995.– Т.1., №1.– С. 119–127.
4. Фещенко Ю.І., Яшина Л.О. Вирішення основних терапевтичних проблем у фтизіопульмонології за допомогою засобів, зареєстрованих в Україні//Ліки.– 1995.– №5.– С. 27–32.