

СОВРЕМЕННЫЕ РЕЖИМЫ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В.М. Петренко

Институт фтизиатрии и пульмонологии, Киев

Резюме. Представлены стандартные суточные дозы противотуберкулезных препаратов и режимы антимикобактериальной терапии, применяемые у различных категорий больных туберкулезом легких. Приведены оптимальные сроки лечения в 1-ю и 2-ю фазу лечения, а также длительность основного курса антимикобактериальной терапии в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса.

Ключевые слова: туберкулез легких, стандартные и нестандартные режимы антимикобактериальной терапии.

СУЧАСНІ РЕЖИМИ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

В.М. Петренко

Резюме. Представлено стандартні добові дози протитуберкульозних препаратів і режими антимікобактеріальної терапії, які застосовують у різних категорій хворих на туберкульоз легень. Наведено оптимальні терміни лікування в 1-шу і 2-гу фазу лікування, а також тривалість основного курсу антимікобактеріальної терапії залежно від особливостей перебігу туберкульозного процесу.

Ключові слова: туберкульоз легень, стандартні та нестандартні режими антимікобактеріальної терапії.

MODERN REGIMENS OF ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY OF TUBERCULOSIS PATIENTS

V.M. Petrenko

Summary. There have been presented the standard daily doses of antituberculosis medications and the regimens of antimycobacterial, administered in different categories of tuberculosis patients. The optimal terms of first-line and second-line treatment and the term of main course of antimycobacterial therapy, depending on peculiarities of the disease, have been characterized.

Key words: pulmonary tuberculosis, standard and non-standard regimens of antimycobacterial therapy.

Адрес для переписки:

*Петренко Виктор Михайлович
03680, Киев, спуск Протасов Яр, 7
Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского АМН Украины*

Проведение антимикобактериальной терапии больных туберкулезом легких стало возможным после появления первых противотуберкулезных препаратов в середине 40-х годов XX столетия. В 1944 г. Ваксман (Waksman S.A.) предложил для лечения туберкулеза стрептомицин, а Леман (Lehman T.) — натриевую соль парааминосалициловой кислоты (ПАСК). В 1946 г. Домагк (Domagk G.) обнаружил противотуберкулезное действие тиосемикарбазонов, что дало возможность применять препарат тиоацетазон или тибон [2].

В 1952 г. появился бактерицидный препарат группы гидразида изоникотиновой кислоты — в зарубежных странах под названием изониазид, в СССР — фтивазид. В 50-е годы прошлого столетия в Украине начали применять канамицин, пиперазид, этамбутол, циклосерин, а в 60-е — широко использовать такой высокоэффективный препарат, как рифампицин, а также препараты 2-го ряда — флоримицин, этионамид и протионамид.

В первой половине 80-х годов XX столетия для лечения больных с лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза (МБТ) начали

применять антибиотики широкого спектра действия, обладающие антимикобактериальными свойствами. Это препараты фторхинолонового ряда (офлоксацин, пefлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (кларитромицин, азитромицин) и антибиотики пенициллинового ряда, комбинированные с клавулановой кислотой (амоксциллин/клавулановая кислота).

В первые годы, как правило, проводили монотерапию. Но уже в 50-е годы начали использовать схемы лечения, состоящие из нескольких противотуберкулезных препаратов. В начале применяли сочетание двух препаратов. Больных лечили по такой схеме: в первые 2 мес назначали стрептомицин одновременно с натриевой солью ПАСК, в следующие 2 мес — изониазид (фтивазид) в сочетании с натриевой солью ПАСК, но еще не была четко определена продолжительность основного курса химиотерапии. В конце 50-х годов начали использовать схемы, которые состояли из 3 препаратов. Основной курс лечения проводили в течение многих месяцев. Целью сочетания нескольких препаратов было не только усиление их противотуберкулезного действия, но и предупреждение

развития лекарственной устойчивости МБТ. При монотерапии лекарственная устойчивость может развиться за 1–2 мес. Применение одновременно нескольких препаратов с различным механизмом антимикобактериального действия препятствует развитию лекарственной устойчивости МБТ или значительно удлиняет период ее возникновения. В связи с появлением новых противотуберкулезных препаратов их комбинации стали более многообразными, а основной курс лечения удлинился до 12–18 мес.

В настоящее время количество противотуберкулезных препаратов превышает два десятка (табл. 1).

В табл. 1 приведены названия препаратов на русском, украинском и английском языках, распределение по группам с учетом противотуберкулезной активности и сокращенные условные обозначения (символы).

Символы препаратов приведены с той целью, чтобы можно было представлять режимы противотуберкулезной терапии в виде формул. Цифра, стоящая перед символами, обозначает количество месяцев применения препаратов этой группы. Цифра, которая расположена за символом в виде нижнего индекса, обозначает количество дней приема препарата в неделю. В скобках приведен символ препарата, который можно применить вместо предшествующего.

По степени активности действия на МБТ противотуберкулезные препараты распределены на 3 группы: 1-я (наиболее эффективные) — их только 3 (изониазид, рифампицин, рифабутин), 2-я (умеренно эффективные) — 17 наименований и 3-я (менее эффективные) — 2 (тиоацетазон и

ПАСК) [5]. Из приведенного арсенала противотуберкулезных препаратов можно составить большое число схем лечения больных туберкулезом. Поэтому существует необходимость выбора наиболее эффективных режимов лечения больных туберкулезом и принятия их в виде стандартов.

Стандартные режимы лечения больных туберкулезом, предложенные ВОЗ, основаны на учете разных показателей, отражающих основные принципы антимикобактериальной терапии [14]. В них строго установлены: оптимальная средняя величина разовых и суточных доз препаратов, наиболее рациональное их сочетание, продолжительность применения каждого из них и необходимое количество доз на основной курс лечения. Обязательным элементом их является обеспечение контроля приема препаратов больными. Стандартные схемы химиотерапии служат основой индивидуализации лечебного процесса.

В тех странах, где существует система страховой медицины, стандартная терапия различных заболеваний, в том числе и туберкулеза, является гарантией предотвращения претензий страховых компаний в случае неэффективного лечения больного туберкулезом. Стандартные режимы химиотерапии туберкулеза получили широкое применение в странах с низким уровнем медицинского обеспечения, в которых контроль эффективности лечения основан на учете одного показателя — прекращения бактериовыделения.

По методике ВОЗ, для стандартной противотуберкулезной терапии применяют только 5 препаратов, т.к. она рассчитана на

Таблица 1

Арсенал противотуберкулезных препаратов

Группа препаратов (степень противотуберкулезной активности)	Название препарата			Символ препарата
	Русское	Украинское	Английское	
1-я (наиболее эффективные)	Изониазид Рифампицин Рифабутин	Ізоніазид Рифампіцин Рифабутин	Isoniazid Rifampicin Rifabutine	H R Rb
2-я (умеренно эффективные)	Стрептомицин Амикацин Канамицин Пиразинамид Этамбутол Этионамид Протионамид Флоримицин Фтивазид Флуренизид Циклосерин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин Амоксициллин/клавулановая кислота Капреомицин Кларитромицин	Стрептоміцин Амікацин Канаміцин Піразинамід Етамбутол Етіонамід Протіонамід Флориміцин Фтивазид Флуренізид Циклосерин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин Амоксицилін/клавуланова кислота Капреоміцин Кларитроміцин	Streptomycin Amikacin Kanamycin Pyrazinamid Ethambutol Ethionamid Prothionamid Florimycin Phthivazidum Flurenizid Cycloserine Ofloxacin Pefloxacin Ciprofloxacin Amoxicillinum/ acidum clavulanicum Capreomycin Clarithromycini	S A K Z E Et Pt Fn Ph Fl C Of Pf Cf Am Cp Cl
3-я *** (менее эффективные)	Тиоацетазон Натрия пара-аминосалицилат (ПАСК)	Тіоацетазон Натрію пара-аміносалицилат (ПАСК)	Thioacetazone Natrii para-amino-salicylas (PASK)	T PASK

Суточные дозы препаратов при ежедневном и интермиттирующем лечении больных туберкулезом легких [13, 14]

Препарат	Суточные дозы препаратов					
	Ежедневный прием		Прием 3 раза в неделю		Прием 2 раза в неделю	
	мг/кг	средняя доза, г	мг/кг	средняя доза, г	мг/кг	средняя доза, г
Изониазид	5 (4–6)	0,3	10 (8–12)	0,4	15 (13–17)	0,6
Рифампицин	10 (8–12)	0,6	10 (8–12)	0,6	10 (8–12)	0,6
Пиразинамид	25 (20–30)	2	35 (30–40)	2,5–3	50 (40–60)	3,5–5
Стрептомицин	15 (12–18)	1	15 (12–18)	1	15 (12–18)	1
Этамбутол	15 (15–20)	1,2	30 (25–35)	1,6–2	45 (40–50)	2-3

лечение больных с впервые выявленным туберкулезом и рецидивами заболевания, у которых МБТ чувствительны к противотуберкулезным препаратам [7]. Антибиотики широкого спектра действия, обладающие также противотуберкулезным эффектом, целесообразно применять только у больных с лекарственной устойчивостью МБТ, потому они отнесены к резервным препаратам.

В табл. 2 (цитируется по А. Г. Хоменко [13]) приведены рекомендованные ВОЗ стандартные суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых. В соответствии с этими рекомендациями в период поддерживающей терапии препараты можно использовать не ежедневно, а 2–3 раза в неделю. В таких случаях суточную дозу этих препаратов повышают и используют иные стандарты, чем при ежедневном приеме.

Как видно из данных табл. 2, при интермиттирующим методе лечения суточные дозы противотуберкулезных препаратов повышают. Причем чем реже частота применения их в течение недели, тем выше суточные дозы всех препаратов, за исключением стрептомицина.

В табл. 3 приведены суточные дозы препаратов и режимы лечения взрослых больных с впервые выявленным туберкулезом, выделяющих МБТ, которые предложены ВОЗ при использовании

комбинированных таблеток, состоящих из двух препаратов — изониазида и рифампицина [10]. При массе тела больного свыше 50 кг в 1-ю фазу лечения применяют 4 комбинированные таблетки, каждая из которых содержит 100 мг изониазида и 150 мг рифампицина. Больной с массой тела свыше 50 кг ежедневно принимает 4 таблетки, что составляет 0,4 г изониазида и 0,6 г рифампицина. Во 2-ю фазу лечения при приеме препаратов 3 раза в неделю больной, кроме 4 комбинированных таблеток, содержащих 0,3 г изониазида и 0,6 рифампицина, принимает дополнительно 1 таблетку (0,3 г) изониазида. В этом случае суточная доза изониазида возрастает и составляет 0,7 г, а рифампицина — остается такой же — 0,6 г. Недостатком применения комбинированных таблеток является то, что при выявлении лекарственной устойчивости к одному препарату, входящему в их состав, или появлении побочного действия на один из них приходится отказываться от их использования.

В настоящее время в мире применяют единый принцип лечения больных туберкулезом, согласно которому противотуберкулезная терапия состоит из двух фаз [7, 11, 12]. Первая фаза — это интенсивное лечение с использованием 3–5 препаратов в течение первых месяцев, по методике ВОЗ 2–3 мес, а в Украине (в связи со сложившейся

Таблица 3

Суточные дозы препаратов и режимы лечения взрослых больных с впервые выявленным туберкулезом, выделяющих МБТ [10]

Масса тела больного до лечения, кг	Интенсивная (1-я) фаза лечения				Поддерживающая (2-я) фаза лечения	
	Ежедневная доза препаратов в течение 1-го и 2-го месяцев лечения					
	HR	Z	S	или E	HR	H
	H 100 мг + R 150 мг (комбинированная таблетка)	Z 500 мг (таблетка)	S (в/м инъекция)	E 400 мг (таблетка)	H 100 мг + R 150 мг (комбинированная таблетка)	H 300 мг (таблетка)
Менее 33	2	2	500 мг	2	2	1
33–50	3	3	750 мг	2	3	1
Более 50	4	4	1 г	3	4	1

практикой) — до прекращения бактериовыделения и заживления каверн или значительной их регрессии и прогнозирования ее закрытия.

Вторая фаза — это поддерживающая терапия с использованием 2–3 препаратов в течение 4–6 мес (до ликвидации угрозы обострения заболевания). С годами, по мере совершенствования режимов противотуберкулезной терапии, были выбраны наиболее эффективные, которые и приняты в качестве стандартных. Стандартность лечения заключается в использовании строго установленных суточных доз противотуберкулезных препаратов, определенного их сочетания и унифицированной длительности применения.

Учитывая, что контингент больных туберкулезом является неоднородным по времени выявления и длительности заболевания, выделению МБТ, тяжести течения процесса и эффективности лечения, эксперты ВОЗ определили 4 категории больных [10]:

1-я категория — больные с впервые выявленным туберкулезом с бактериовыделением, обнаруженным при исследовании мазка мокроты, окрашенного по Цилю–Нильсену, а также больные с другими (тяжелыми и распространенными) формами туберкулеза без бактериовыделения (менингит, диссеминированный туберкулез, туберкулезный перикардит, перитонит, двусторонний или обширный плеврит, туберкулез позвоночника с неврологическими осложнениями, туберкулез легких с обширным поражением паренхимы без бактериовыделения, туберкулез кишечника, урогенитальный туберкулез и др.);

2-я категория — больные с рецидивом туберкулеза, а также неэффективно леченые впервые выявленные больные с выделением МБТ (при исследовании мазка мокроты, окрашенного по Цилю–Нильсену);

3-я категория — больные с впервые выявленным туберкулезом без бактериовыделения;

4-я категории — больные с хроническими формами туберкулеза.

Каждой категории больных назначают определенный стандартный режим противотуберкулезной терапии.

По методике ВОЗ, больным 1-й категории (с впервые выявленным туберкулезом, выделяющих МБТ) в 1-ю (интенсивную) фазу на протяжении 2 мес назначают 4 препарата (изониазид+рифампицин+этамбутол+пиразинамид или стрептомицин), а во 2-ю (поддерживающую) фазу — 2 препарата (изониазид+рифампицин) ежедневно или 2–3 раза в неделю в течение 4 мес. Длительность основного курса лечения составляет 6 мес. Этот режим лечения представлен в виде формулы: 2HREZ(S) 4HR или 2HREZ(S) 4H₃R₃.

У больных 2-й категории (с рецидивом туберкулеза, выделяющих МБТ) используют такую схему: в первые 2 мес назначают 5 препаратов (изониазид, рифампицин, этамбутол,

пиразинамид, стрептомицин), в 3-й месяц (после отмены стрептомицина) — 4 препарата (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). В последующие 4–5 мес используют 3 основных препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид или этамбутол) ежедневно или через день. Продолжительность основного курса лечения составляет 6–8 мес. Этот режим лечения представлен в виде формулы: 2HRZSE 1HRZE 3–5HRZ(E) или 2HRZSE 1HRZE 3–5H₃R₃Z₃(E₃).

Больным 3-й категории (с впервые выявленным туберкулезом без бактериовыделения) в интенсивную фазу назначают 3 (изониазид, рифампицин, этамбутол или пиразинамид), а в поддерживающую фазу — 2 основных препарата (изониазид, рифампицин), применяемых ежедневно или 3 раза в неделю. Основной курс лечения длится 6 мес. Формула этого режима лечения: 2HRZ 4HR или 2HRZ 4H₃R₃.

Больных 4-й категории (с хроническим процессом) лечат по индивидуальным схемам, в которых комбинации препаратов зависят от лекарственной устойчивости МБТ к ним.

Объективная оценка результатов лечения больных туберкулезом легких была проведена экспертами ВОЗ [8] в Ивановской области России, где DOTS внедрили в 1995 г. Эксперты с сожалением отметили, что прекращения бактериовыделения не достигли даже у 60% больных. В Томской области результаты лечения были лучше — прекращения бактериовыделения достигли у 80% больных. Значительно хуже оказались результаты лечения в тюремной колонии, в которой прекращения бактериовыделения достигли у 46% пациентов.

Режимы антимикобактериальной терапии, применяемые в Украине и рекомендованные ВОЗ, похожи по принципу лечения. Однако в отечественных схемах 1-я фаза лечения в среднем в два раза дольше (при использовании такого же количества одинаковых препаратов), чем по методике ВОЗ. Во 2-й фазе лечения в режимах антимикобактериальной терапии, используемых в Украине, применяют большее количество препаратов, чем в режимах ВОЗ. В отечественных режимах лечения длительность основного курса противотуберкулезной терапии в среднем на 1–2 мес дольше по сравнению с режимами ВОЗ.

В Украине у больных 1-й категории в интенсивную фазу антимикобактериальной терапии назначают 4–5 препаратов. При назначении режима из 5 препаратов три из них применяют ежедневно (изониазид, рифампицин, стрептомицин), а 2 — три раза в неделю в разные дни: пиразинамид (по четным числам) и этамбутол (по нечетным числам). При этом режиме лечения больной получает ежедневно 4 из 5 препаратов, входящих в комбинацию. Через 2 мес стрептомицин отменяют и в последующие 3–4 мес ежедневно применяют изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. В последние 2 мес используют

изониазид и рифампицин ежедневно, а этамбутол и пиразинамид — 3 раза в неделю, чередуя в разные дни. Интенсивная фаза лечения длится до прекращения выделения МБТ и заживления каверны. Приведенную методику лечения отражает формула: 2HRSE₃Z₃ 3–4HREZ 2HRE₃Z₃.

Возможны и другие варианты лечения больных этой категории в зависимости от тяжести процесса, сроков прекращения бактериовыделения, быстроты регрессии или заживления каверн: 2HRSEZ 2–3HREZ 2HRE₃Z₃ или 4HREZ 2HRE₃Z₃ 2H₃R₃Z₃, или 2HRSE₃Z₃ 2HRE₃Z₃ 2H₃R₃Z₃.

И.Б. Бялик и соавторы [3] у больных этой категории применили многокомпонентную терапию из 5–6 препаратов на протяжении 5 мес, которая привела к уменьшению сроков прекращения бактериовыделения и заживления каверн, а также к сокращению длительности основного курса терапии до 5 мес. При этом достигнута высокая эффективность лечения: бактериовыделение прекратилось у 100%, а каверны зажили у 93,8% больных.

В Институте физиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины при анализе результатов лечения впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом, выделяющих МБТ, получены следующие данные: длительность интенсивной фазы лечения составляла 6 мес, поддерживающей фазы — 2 мес, продолжительность основного курса терапии — 8 мес, период ликвидации туберкулезной интоксикации — 1,8 мес, средний срок прекращения бактериовыделения — 2,3 мес, а заживления каверн — 4,9 мес. У больных 1-й категории бактериовыделение прекратилось в 98%, а заживление каверн достигнуто в 94% случаев. На основании результатов собственных наблюдений и данных литературы были установлены стандарты эффективности лечения таких больных: прекращение бактериовыделения у 95–99%, а заживление каверн — у 90–95%.

В Украине у больных с рецидивом туберкулеза (2-я категория по классификации ВОЗ) в первые месяцы (до прекращения выделения МБТ) ежедневно применяют 5 противотуберкулезных препаратов — изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид, этамбутол. После заживления каверн назначают 3 препарата, из которых 2 обладают бактерицидным эффектом (изониазид и рифампицин). Эта схема лечения отличается от стандартного режима по методике ВОЗ тем, что длительность интенсивной и поддерживающей фаз антибактериальной терапии не установлены строго по месяцам, а зависят от времени прекращения выделения МБТ и заживления каверн. Этот режим терапии схематично можно представить в виде формулы: 2HRSEZ 2–3HREZ 4HRE₃Z₃. В результате лечения бактериовыделение прекращается не менее чем у 85%, а заживление каверн — у 80% больных.

Больных с впервые выявленным ограниченным неструктивным туберкулезом легких без бактериовыделения (3-я категория по классификации ВОЗ) лечат по такой схеме. В первые 2–3 мес ежедневно используют сочетание 3 препаратов: изониазид, рифампицин, этамбутол (пиразинамид). После рассасывания инфильтрации в легких эти же препараты назначают 3 раза в неделю или применяют 2 основных препарата ежедневно на протяжении 2–3 мес. Обязательно один из них (лучше 2) должны обладать бактерицидным действием. Основной курс химиотерапии длится в среднем 4–6 мес. Этот режим лечения можно представить в виде формулы: 2–3HRE(Z) 2–3H₃R₃E₃(Z₃) или 2–3HRE(Z) 2–3HR. Эффективность лечения этой категории больных достигает 100%.

В Украине у больных с хроническим туберкулезом легких лечение проводят с учетом двух факторов: чувствительности МБТ к химиопрепаратам и данных о предыдущем режиме химиотерапии (схемах сочетания противотуберкулезных препаратов, длительности их применения, переносимости и эффективности). Схему химиотерапии составляют из препаратов, к которым сохранилась чувствительность МБТ, и которые ранее мало применяли или вовсе не назначали. У больных этой категории применяют индивидуализированные режимы химиотерапии. Например, при резистентности МБТ к 3 противотуберкулезным препаратам — изониазиду, рифампицину, стрептомицину — используют следующий режим химиотерапии: на протяжении первых 3 мес назначают комбинацию из 5 препаратов — ежедневно ципрофлоксацин, канамицин, этамбутол и 3 раза в неделю — пиразинамид (по четным числам) и этионамид (по нечетным числам). В следующие 4 мес каждый день применяют ципрофлоксацин и этамбутол, а через день — пиразинамид и этионамид. Затем в течение 5 мес основной курс химиотерапии проводят интермиттирующим методом (3 дня в каждую неделю) сочетанием 3 препаратов — ципрофлоксацина, этамбутола и пиразинамида. Общая продолжительность лечения составляет 12 мес. Этот режим можно представить в виде формулы: 3CfKEZ₃Et₃ 4CfEZ₃Et₃ 5CfE₃Z₃. У больных этой категории бактериовыделение прекращается в 65% и заживление каверн — в 20% случаев.

Эффективность лечения больных 4-й категории в значительной степени зависит от профиля резистентности МБТ. Среди больных с хроническими формами туберкулеза и с лекарственной резистентностью МБТ к изониазиду и рифампицину прекращение бактериовыделения отмечено у 80–82%, заживление каверн — у 40–50%; при устойчивости к 3 препаратам — изониазиду, рифампицину и стрептомицину — бактериовыделение прекратилось у 70–75%, заживление каверн — у 40–45%; при устойчивости к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и

этамбутолу — прекратилось выделение МБТ у 40–45%, заживление каверн отмечено — у 20–25%. При наличии резистентности к 5 препаратам и более, в том числе к изониазиду и рифампицину, бактериовыделение прекратилось у 10–15%, а заживление каверн установлено у 8–10%.

В настоящее время установлены основные факторы, способствующие эффективному лечению больных туберкулезом:

1. Высокое бактерицидное или бактериостатическое действие противотуберкулезных препаратов на МБТ.
2. Длительная экспозиция препарата в высокой концентрации в крови и тканях организма.
3. Низкая токсичность и хорошая переносимость препарата.
4. Одновременное применение нескольких (не менее 3–4) противотуберкулезных препаратов для предотвращения развития лекарственной устойчивости МБТ.
5. Достаточная длительность основного курса антимикобактериальной терапии, обеспечивающая прекращение бактериовыделения и заживление каверн.

Стандартизация лечения больных туберкулезом имеет как достоинства, так и недостатки. К достоинствам стандартных режимов лечения больных туберкулезом можно отнести следующее:

1. Используются наиболее рациональные схемы противотуберкулезной терапии, эффективность которых доказана многочисленными наблюдениями фтизиатров.
2. Применяются оптимальные суточные дозы препаратов на протяжении всего курса противотуберкулезной терапии.
3. Установлена обязательная продолжительность основного курса противотуберкулезной терапии.
4. Простота применения, а для режимов ВОЗ — меньшие экономические затраты.

К недостаткам стандартных режимов химиотерапии больных туберкулезом можно отнести следующее:

1. Не учитываются особенности течения туберкулеза у конкретного больного и многообразие возможных вариантов лечения.
2. Не учитываются возможности использования различных путей введения противотуберкулезных препаратов: внутривенное, ингаляционное, интратрахеальное, внутривезикулярное, интракавернозное и пр.
3. Игнорируется характер морфологических изменений в легких.
4. Не принимается во внимание выраженность туберкулезной интоксикации.
5. Не учитывается тяжесть течения сопутствующих заболеваний, которые затрудняют применение противотуберкулезных препаратов.
6. Не предусмотрены патогенетические методы лечения.

7. Не проводится коллапсотерапевтическое лечение.
8. Не принимается во внимание распространенность лекарственной устойчивости МБТ среди больных туберкулезом, которым назначают стандартные режимы лечения.
9. Не учитываются социальные факторы, в частности, необходимость проведения стационарного и санаторного лечения.

Предложение ВОЗ по использованию стандартных методов лечения нашло применение в разных странах, в том числе и в Украине. Об этом свидетельствует тот факт, что в приказе МЗ Украины от 29.07.1996 г. № 233 [6] учтены положения по использованию стандартных методов лечения больных туберкулезом. Для более четкого представления о различиях стандартных и нестандартных методов лечения больных туберкулезом приведем конкретные их отличия.

Отличия нестандартного лечения от стандартного:

1. Нестандартные пути введения препаратов:
 - внутривенное введение изониазида, рифампицина, натриевой соли ПАСК;
 - внутримышечное, ингаляционное, интракавернозное введение изониазида;
 - внутривенное введение этионамида.
2. Изменение стандартных разовых и суточных доз противотуберкулезных препаратов, а также кратности их применения в течение недели. В частности, повышение суточных доз препаратов при ежедневном приеме 0,45–0,6 г изониазида (по ВОЗ: 0,3–0,4 г), 1,6–2 г этамбутола (по ВОЗ: 1,2 г).
3. Превышение стандартной длительности применения противотуберкулезного препарата (стрептомицина: вместо 2 мес — 3 мес и более).
4. Увеличение длительности основного курса противотуберкулезной терапии свыше установленного (более 8 мес).
5. Использование патогенетических средств лечения.
6. Применение коллапсотерапии.

Кратко охарактеризуем причины нестандартного применения противотуберкулезных препаратов. Применение стандартной антимикобактериальной терапии ограничивает возможность максимального использования указанных методов лечения. У больных с распространенным туберкулезным процессом, с большими морфологическими изменениями в легких и выраженными явлениями туберкулезной интоксикации для создания высокой концентрации препаратов в крови и тканях пораженного туберкулезом органа целесообразно вводить их внутривенно (только лекарственные формы, предназначенные для этого пути введения). Эндотрахеальное, интракавернозное, аэрозольное назначение препаратов в большей части случаев используется как дополнительный метод.

Критерии выбора режима антибактериальной терапии

Критерий	Режим	
	стандартный	нестандартный
Анамнез	Впервые выявленный туберкулез или рецидив заболевания с лекарственно-чувствительными МБТ	Обострение или рецидив туберкулеза
Симптомы	Слабо или умеренно выраженные	Резко выраженные
Протяженность поражения	Ограниченная, умеренная	Большая
Полости распада (каверны)	Отсутствуют или единичные диаметром менее 2 см	Множественные полости распада или каверны диаметром более 2 см
Бактериовыделение	Не установлено или скудное	Массивное
Лекарственная устойчивость МБТ	Нет	Есть
Сопутствующие заболевания	Отсутствуют или находятся в стадии ремиссии	Есть и находятся в активной фазе
Переносимость лечения	Хорошая	Плохая
Социальный статус	Стабильный, благополучный	Нестабильный, неблагополучный

В дни их применения препараты не вводят традиционным способом.

Повышение суточных доз препаратов применяют у больных с распространенным поликавернозным процессом с целью повышения их концентрации в крови. Этот метод основан на научных изысканиях 60–70-х годов XX столетия, свидетельствующих о зависимости эффективности лечения от уровня концентрации противотуберкулезных препаратов в крови и тканях у больных туберкулезом легких [1, 9].

Многие фтизиатры относятся к стандартизации лечения настороженно. В связи с этим до начала лечения следует определить, какой режим лечения применить у конкретного пациента — стандартный или нестандартный. В этом случае может быть использована таблица выбора режима терапии (табл. 4), предложенная И.В. Богадельниковой и М.И. Перельманом [4].

На основании признаков, приведенных в табл. 4, до начала лечения можно определить целесообразность применения стандартного или индивидуализированного режима антибактериальной терапии у каждого конкретного больного. Некоторые признаки, такие, например, как наличие поли- или мультирезистентности МБТ, множественные полости распада и каверны большого размера, казеозная пневмония, являются прямым показанием к назначению индивидуализированного лечения.

В значительной части случаев течение туберкулезного процесса позволяет начинать лечение по стандартным режимам. Через 2 мес применения препаратов, в зависимости от результатов контрольного бактериологического и рентгенологического исследования, с учетом динамики клинических проявлений заболевания, можно принять решение о целесообразности продолжения стандартной терапии или перехода на индивидуализированный метод лечения.

Проведенная адекватная туберкулезному процессу стандартная или индивидуализированная терапия позволяет достичь хороших результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баренбойм А.М. (1971) Лечение больных гиперхроническим туберкулезом легких. В кн.: Профилактика и лечение туберкулеза. Здоров'я, Киев, 4: 40–44.
2. БМЭ (1962) Москва, Государственное научное издательство «Советская энциклопедия», т. 26: 1186 с.
3. Бялик И.Б., Цыганкова Л.М., Вялых Ж.Э. и др. (2001) Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Укр. пульмонолог. журн., 2: 20–25.
4. Богадельникова И.В., Перельман М.И. (1997) Антибактериальная терапия туберкулеза легких. Универсум Паблишинг, Москва, 48 с.
5. Визель А.А., Гурьева М.Э. (1999) Туберкулез. Гэотар медицина, Москва, 209 с.
6. Інструкція про поділ на групи контингентів протитуберкульозних закладів (1999) Наказ МОЗ України № 233 від 29.07.1996 р.
7. Крофтон Д. (1998) Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза, 28 с.
8. Полирезистентность туберкулеза: угроза человечеству (1999) Бостон, 61 с.
9. Турченко Л.В. (1969) Применение разовой суточной дозы основных туберкулостатических препаратов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. В кн.: Профилактика, диагностика и лечение кавернозных форм туберкулеза легких. Материалы респ. конф., май 1969 г., Чернигов, 85–87.
10. Химиотерапия туберкулеза (1994) Программа по туберкулезу ВОЗ, 150 с.
11. Феценко Ю.І., Мельник В.М. (1998) Туберкульоз легень в період епідемії: ендемічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. Логос, Київ, 282 с.
12. Хоменко А.Г., Чуканов В.И. (1996) Химиотерапия бациллярных больных — приоритетное направление современной фтизиатрии. В кн.: Болезни органов дыхания. Материалы нац. конгр., 1–4 июля 1996 г., Новосибирск, с 216.
13. Хоменко А.Г. (1998) Современная химиотерапия туберкулеза. Клин. фармакол. и терапия, 7(4): 16–20.
14. Treatment of tuberculosis Guidelines for National Programmes (1993) WHO, Geneva, 49 p.