

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

О. Н. Барканова, С. Г. Гагарина, А. А. Калуженина, Н. Л. Попкова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фтизиопульмонологии*

В настоящее время туберкулез и ВИЧ рассматривают как закономерные спутники. В статье представлены особенности лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (противотуберкулезная терапия, хирургическое лечение). Особое внимание уделено антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ.

PRESSING ISSUES OF TUBERCULOSIS PHARMACOTHERAPY IN HIV-INFECTED PATIENTS

O. N. Barkanova, S. G. Gagarina, A. A. Kaluzhenina, N. L. Popkova

Currently, tuberculosis and HIV coinfection are often considered together. The article describes treatment of tuberculosis among HIV-infected patients (TB treatment, surgery). The article focuses on the treatment of HIV-co-infected patients with an antiretroviral drug therapy.

Key words: tuberculosis, HIV.

ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы (преимущественно Т-хелперов), в результате чего организм становится высоковосприимчив к оппортунистическим инфекциям, которые приводят к гибели больного [5].

Особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Лечение туберкулеза проводится врачом-фтизиатром совместно с врачом-инфекционистом, который назначает и проводит мониторинг антиретровирусной терапии (АРВТ), осуществляет консультативную помощь в диагностике и лечении других вторичных заболеваний [1, 2].

К основным принципам лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения этой сложной категории больных:

- совместное ведение больного фтизиатром и инфекционистом;
- своевременное назначение АРВТ;
- по показаниям проведение профилактики других вторичных заболеваний в период лечения туберкулеза;
- своевременная диагностика и адекватная терапия других вторичных заболеваний. Терапия сочетанной инфекцией включает в себя противотуберкулезную и АРВТ (назначение последней определяется количеством CD4+ лимфоцитов на момент развития туберкулеза), терапию и профилактику вторичных и сопутствующих заболеваний.

При выборе терапии туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, важно оценивать:

- степень иммуносупрессии у больного;

- взаимодействие антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов;
- вероятность возникновения, выявление и коррекцию нежелательных явлений;
- вероятность возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

Противотуберкулезная терапия у больных ВИЧ-инфекцией

Выбор режима химиотерапии основывается на данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя [3, 4]. Из анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза, результаты теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) в предыдущих случаях лечения, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к группам высокого риска МЛУ-туберкулеза (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, то есть устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину). Выделяют следующие группы высокого риска МЛУ-туберкулеза:

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ-туберкулезом;
- больные туберкулезом, ранее получившие два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза;
- больные с рецидивом туберкулеза и другие случаи повторного лечения, если ранее у них была выявлена лекарственная устойчивость к одному из основных препаратов — изониазиду или рифампицину;
- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии.

Режимы химиотерапии туберкулеза представлены в табл.

Режимы химиотерапии

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	интенсивная	фаза продолжения
I	2-3 H R Z E [S]	4*H R / 4*H R E 5**H R E
II	3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E] [Pto/Eto]	6 R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R Z E	4*H R 5**H R E
IV	8 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq*** Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]

Сокращения: H — изониазид, R — рифампицин, Rb — рифабутин, Z — пиразинамид, E — этамбутол, Km — канамицин, Am — амикацин, Pto — протионамид, Eto — этионамид, Cm — капреомицин, Fq — фторхинолон, Lfx — левофлоксацин, Mfx — моксифлоксацин, Cs — циклосерин, Trd — теризидон, PAS — аминосалициловая кислота, Lzd — линезолид, Amx — амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp — имипенем с циластатином, Clr — кларитромицин, Mp — меропенем.

*При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных;

**при туберкулезе органов дыхания для случаев после прерванного лечения, рецидива или категории, прочих случаев повторного лечения (за исключением после неудачи);

***Bq назначается на 6 месяцев.

I режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ). При эмпирической терапии (до получения ТЛЧ МБТ) назначается III режим. Режимы включают четыре препарата первого (основного) ряда: изониазид, рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол. При распространенном и полиорганном туберкулезе в интенсивной фазе к режиму может быть присоединен аминогликозид. Рифабутин назначается вместо рифампицина, если он предпочтительнее с точки зрения взаимодействия с АРВТ.

В фазе продолжения терапии назначают три основных препарата с обязательным включением изониазида, рифампицина или рифабутина. Основной курс лечения должен составлять не менее 9 месяцев. У больных с туберкулезным менингитом, менингоэнцефалитом, костно-суставным и генерализованным туберкулезом длительность основного курса лечения должна составлять не менее 12 месяцев.

II режим химиотерапии назначают больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина. Режим включает пять препаратов: рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон последнего поколения, аминогликозид (канамицин или амикацин) или капреомицин. Препараты, к которым имеется устойчивость микобактерий, больному не назначают, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из четырех, а в фазе продолжения — как минимум из трех препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. Основной курс лечения должен составлять не менее 12 месяцев.

IV или V режимы химиотерапии назначают больным туберкулезом при установленной множественной или широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ)

возбудителя. IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из пяти наиболее эффективных препаратов. IV режим химиотерапии обязательно должен включать аминогликозид или полипептид, левофлоксацин или моксифлоксацин, пиразинамид.

Длительность химиотерапии по режиму МЛУ-туберкулез/ВИЧ должна составлять не менее 18 месяцев. Длительность интенсивной фазы по МЛУ-туберкулез/ВИЧ режиму должна составлять не менее 8 месяцев.

Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Экстренные и диагностические, а также плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулеза и его осложнений проводятся исходя из наличия показания, так же как и у больных с ВИЧ-негативным статусом, вне зависимости от степени иммуносупрессии пациента.

Антиретровирусная терапия у больных с инфекцией

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. Приоритетной задачей АРВТ, позволяющей добиться этих целей, является максимальное подавление размножения ВИЧ, что выражается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4+ лимфоцитов, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4+ лимфоцитов в среднем на 100 клеток в мкл в год) и функциональной активности.

Во всех случаях лечение начинают с противотуберкулезной терапии. Сроки начала АРВТ зависят от исходного количества CD4+ лимфоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4+ лимфоцитов (<100 клеток/мкл) АРВТ присоединяют через 2—3 недели после начала противотуберкулезной терапии (при хорошей переносимости противотуберку-

лезных препаратов). При исходном количестве CD4+ лимфоцитов 100—350 клеток/мкл АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес. после начала противотуберкулезной терапии). При количестве CD4+ лимфоцитов >350 клеток/мкл назначают противотуберкулезную терапию, одновременно проводят контроль количества CD4+ лимфоцитов. Если на фоне лечения туберкулеза количество CD4+ лимфоцитов становится < 350 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4+ лимфоцитов > 500 клеток/мкл) в целях профилактики рецидива туберкулеза.

Рекомендации по выбору АРВП для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом

Предпочтительная схема: зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) при использовании рифабутина. При использовании рифампицина дозу эфавиренза увеличивают до 800 мг/сут., при массе тела пациента > 60 кг. Для удобства пациентов и повышения приверженности к лечению рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов.

Альтернативные схемы:

3 НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир) в стандартных дозах при исходном уровне РНК ВИЧ <100000 копий/мл. Предпочтительно использовать комбинированную форму (зидовудин/ламивудин/абакавир — 1 табл. 2 раза в сут). У больных с уровнем РНК ВИЧ >100000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема — 2 НИОТ+ННИОТ (зидовудин + ламивудин + эфавиренз).

НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах) + невирапин 0,2 г 1 раз в сут в течение 14 дней, далее по 0,2 г 2 раза в сут (невирапин следует назначать женщинам при количестве CD4+ лимфоцитов < 250 клеток/мкл и мужчинам < 400 клеток/мкл). В сочетании с рифампицином уровень невирапина в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов.

Тенофовир (зидовудин) + ламивудин (в стандартных дозах) + ралтегравир в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберкулезной терапии рифабутина и 0,8 г 2 раза в сут. при использовании рифампицина.

У пациентов с предшествующим опытом АРВТ: 2 НИОТ (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах) + энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно или маравирик 0,3 г 2 раза в сут. при использовании в схеме рифабутина и 0,6 г 2 раза в сутки при использовании рифампицина.

У больных туберкулезом с исходно низким количеством CD4+ лимфоцитов (< 100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно (в течение 6 мес.).

При использовании в схеме АРВТ эфавиренза, ралтегравира или маравирока целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300—450 мг в сут.).

При необходимости применения в составе схемы противотуберкулезной терапии препарата рифампицин и отсутствия возможности использования других вариантов схемы АРВТ (включающих 3 НИОТ, ННИОТ, ингибитор интегразы или антагонист рецепторов CCR5), в качестве приемлемого режима АРВТ пациенту может быть назначена схема АРВТ, включающая 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир в двойной суточной дозе (800/200 мг 2 раза/сутки) или лопинавир/ритонавир в стандартной суточной дозе (400/100 мг 2 раза/сутки) с добавлением ритонавира в дозе 300 мг 2 раза/сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по лечению туберкулеза: пер. с англ. — Женева: ВОЗ, 2010. — 152 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. — М.: Российское общество фтизиатров, 2014. — 38 с.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. — М.: Российское общество фтизиатров, 2014. — 47 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. — М.: Российское общество фтизиатров, 2014. — 38 с.
5. Фтизиатрия: национальное руководство / гл. ред. М. И. Перельман. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 506 с.

Контактная информация

Барканова Ольга Николаевна — к. м. н., зав. кафедрой фтизиопульмонологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: barkmed@mail.ru