

СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

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

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
кафедра фтизиопульмонологии**

Статья посвящена актуальным вопросам химиотерапии туберкулеза. Представлена современная классификация противотуберкулезных препаратов. Дано описание режимов химиотерапии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, противотуберкулезные препараты.

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (МБТ) (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект). Терапия проводится согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», разработанным Российским обществом фтизиатров в 2020 году.

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии.

Химиотерапия проводится в 2 фазы:

1) фаза интенсивной терапии – направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах; может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции;

2) фаза продолжения лечения – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма.

Лекарственные препараты, применяемые при химиотерапии туберкулеза, подразделяют на:

1) противотуберкулезные препараты первого ряда (основные, препараты для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями): изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин;

2) противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ: бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, канамицин, амикацин, капреомицин, имипенем + циластатин, меропенем, циклосерин, теризидон, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Химиотерапия должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза в противотуберкулезном учреждении и быть комбинированной (полихимиотерапия).

Несколько противотуберкулезных препаратов применяют одновременно в течение длительного времени.

Режим химиотерапии – комбинация противотуберкулезных препаратов, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения (определяют в зависимости от группы, к которой относится больной туберкулезом).

Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: I/III – при лекарственной чувствительности, II – при монорезистентности к изониазиду или

полнорезистентности, IV – при МЛУ с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам,

V – при МЛУ с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (см. табл.).

Современные режимы химиотерапии туберкулеза

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	интенсивная	продолжения
I / III	2-3 H R / Rb Z E [S]	4 H R / 4H R E 5 H R E 12 H R / Rb / 12 H R / Rb E [Z] 6 H R / Rb E [Z]
II	3 Km /Am [Cm] R / Rb Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto / Eto]	6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto / Eto] 9 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto / Eto]
IV	8 Lfx / Mfx / Sfx Bq Lzd Cs / Trd [Cm / Km / Am] [E] [Z] [Pto / Eto] [PAS] [Tpp]	12-18 Lfx / Mfx / Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto / Eto] [PAS] [Tpp]
V	8 Bq Lzd Lfx (1,0) / Mfx / Sfx Cs / Trd [Cm / Km / Am] [E] [Z] [Imp / Mp] [Pto / Eto] [PAS] [Tpp]	12-18 Lzd Lfx (1,0) / Mfx Cs / Trd [E] [Z] [Pto / Eto] [PAS] [Tpp]

Сокращения: H – изониазид; R – рифампицин; Rb – рифабутин; Z – пиразинамид; E – этамбутол; S – стрептомицин; Km – канамицин; Am – амикацин; Pto – протионамид; Eto – этионамид; Cm – капреомицин; Fq – фторхинолон; Lfx – левофлоксацин; Mfx – моксифлоксацин; Sfx – спарфлоксацин; Cs – циклосерин; Trd – теризидон; Bq – бедаквилин; PAS – аминосалициловая кислота; Lzd – линезолид; Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой; Imp – имипенем с циластатином; Clr – кларитромицин; Mp – меропенем; Tpp – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Рекомендуется назначение первого (I) режима химиотерапии (режим химиотерапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ) следующим группам пациентов при наличии бактериовыделения, подтвержденного любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или твердые среды):

- пациентам с впервые выявленным туберкулезом с бактериовыделением по методу микроскопии или посева до получения результатов исследования лекарственной чувствительности возбудителя;
- при установленной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину;
- пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов теста лекарственной чувствительности, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась.

Рекомендуется для лечения пациентов по I режиму химиотерапии в фазу интенсивной терапии назначение комбинации из четырех лекарственных препаратов – изониазида, рифампицина, пиразинамида, а также этамбутола или

стрептомицина. Рекомендуется для лечения пациентов по I режиму химиотерапии в фазу продолжения лечения назначение комбинации как минимум из 2 препаратов первого ряда: изониазида и рифампицина.

Рекомендуется лечение пациента по I режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 6 месяцев:

- длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;
- длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев.

В интенсивную фазу химиотерапии пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 60 суточных доз (2 месяца) комбинации из 4 основных препаратов, пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» – не менее 90 (3 месяца).

При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных I режимом, переходят к фазе продолжения химиотерапии,

в течение которой пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 120 доз (4 месяца), пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» – не менее 150 (5 месяцев).

Решением врачебной комиссии (ВК) фаза интенсивной терапии по I режиму химиотерапии может быть продлена:

- до приема 90 суточных доз или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя пациентам с впервые выявленным туберкулезом после приема 60 суточных доз;
- до приема 120 и 150 суточных доз в случаях распространенного и осложненного туберкулеза, только при ежемесячном подтверждении чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину пациентам любой группы после приема 90 суточных доз:
- ✓ при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз;
- ✓ при отрицательных результатах микроскопических исследований, но при отсутствии положительной или замедленной клинко-рентгенологической динамике после приема 60 суточных доз.

Рекомендуется перевод пациента на фазу продолжения терапии проводить после контролируемого завершения приема указанных выше доз фазы интенсивной терапии I режима химиотерапии (после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных I режимом) при получении не менее двух отрицательных результатов бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований и положительной клинко-рентгенологической динамике.

Рекомендуется назначение пациентам с туберкулезом органов дыхания II режима химиотерапии при установленной молекулярно-генетическими (МГМ) и/или культуральными методами устойчивости возбудителя к изониазиду или к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами МГМ.

Рекомендуется лечение пациента по II режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 6 месяцев. Длительность лечения по II режиму химиотерапии рекомендуется продлить более 6 месяцев (по решению ВК) в следующих случаях при условии ежемесячного проведения теста лекарственной чувствительности МГМ:

- при положительных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после приема 90 доз;
- при отрицательных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после, но при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 90 доз;
- при распространенном деструктивном процессе.

Рекомендуется в качестве трех основных лекарственных препаратов комбинации лекарственных препаратов при лечении пациентов по II режиму химиотерапии применение рифампицина, пипразинамида и этамбутола.

Рекомендуется при лечении пациента по II режиму химиотерапии в фазу интенсивной терапии в качестве четвертого лекарственного препарата комбинации лекарственных препаратов применение левофлоксацина.

Рекомендуется назначение III режима химиотерапии следующим группам пациентов при отсутствии бактериовыделения и риска развития МЛУ:

- пациентам с впервые выявленным туберкулезом;
- пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных теста лекарственной чувствительности, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

Рекомендуется лечение пациента по III режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 6 месяцев:

- длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;
- длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев.

В интенсивную фазу химиотерапии пациенты с впервые выявленным туберкулезом

должны принять не менее 60 суточных доз (2 месяцев) комбинации из 4 основных препаратов, пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» – не менее 90 (3 месяцев). В фазе продолжения терапии пациенты с впервые выявленным туберкулезом должны принять не менее 120 доз (4 месяцев), пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» – не менее 150 (5 месяцев).

Рекомендуется перевод пациента в фазу продолжения терапии проводить после завершения приема указанных выше доз комбинаций лекарственных препаратов фазы интенсивной терапии III режима химиотерапии (по результатам контроля данного приема) при отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований и положительной клинико-рентгенологической динамике.

В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию из 4 препаратов 1-го ряда: изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. В фазе продолжения терапии – как минимум 2 препарата одновременно: изониазид, рифампицин / рифапентин – для пациентов с впервые выявленным туберкулезом; изониазид, рифампицин, этамбутол – для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» или «Прочие случаи повторного лечения».

Рекомендуется назначение стандартного IV режима химиотерапии пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) и чувствительностью к фторхинолонам при неизвестной лекарственной чувствительностью к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также пациентам с риском МЛУ возбудителя.

Пациентами с риском МЛУ туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной резистентности возбудителя считают:

- заболевших из достоверного контакта с пациентом, страдающим туберкулезом с МЛУ возбудителя (МЛУ МБГ у вероятного источника заражения должна быть документирована);

- пациентов с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена лекарственная устойчивость к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- пациентов, ранее получивших два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза (с сохранением бактериовыделения и/или отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса);
- пациентов, получающих лечение по I, II, III стандартным режимам химиотерапии, при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения в случае выполнения следующих условий:
 - ✓ лечение проводилось под строгим контролем;
 - ✓ отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные реакции на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.

Рекомендуется назначение индивидуализированного IV режима химиотерапии пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания, с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду и рифампицину (или только рифампицину) в сочетании с установленной чувствительностью к фторхинолонам.

Рекомендуется при назначении индивидуализированного IV режима химиотерапии лечение пациента проводить длительностью не менее 20 месяцев:

- интенсивная фаза – не менее 8 месяцев;
- фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев.

Рекомендуется в интенсивной фазе индивидуализированного IV режима назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Рекомендуется назначение бедаквилина, левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, линезолида, циклосерина или теризидона в составе IV режима

терапии. Рекомендуется в схемы терапии дополнительно включать этамбутол, пиразинамид, амикацин, капреомицин при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя.

При невозможности составления схемы терапии из выше перечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены протионамид или этионамид, имипенем / циластатин или меропенем, аминосалициловая кислота, тиюреидомеилпиридиния пехлорат. Рекомендуется при назначении бедаквилина соблюдать следующие правила:

- не допускается добавление к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика процесса) или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам;
- применяется в течение 6 месяцев, по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения может быть увеличена при условии информированного согласия пациента;
- рекомендуется применять с левофлоксацином в дозе 1,0 г (доказанная безопасность их совместного применения).

Рекомендуется в фазе продолжения IV режима назначение комбинации, одновременно включающей не менее четырех антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

Рекомендуется назначение стандартного V режима химиотерапии пациентам, страдающим туберкулезом органов дыхания с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) и фторхинолонам при неизвестной лекарственной чувствительности к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также пациентам с риском ШЛУ возбудителя. Рекомендуется назначение индивидуализированного V режима химиотерапии пациентам, страдаю-

щим туберкулезом органов дыхания, с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду и рифампицину в сочетании с установленной устойчивостью к фторхинолонам.

Рекомендуется лечение пациента по V режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 20 месяцев:

- интенсивная фаза – не менее 8 месяцев;
- фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев.

Рекомендуется в интенсивной фазе индивидуализированного V режима назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Рекомендуется назначение бедаквилина, левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, линезолида, циклосерина или теризидона в составе V режима терапии. Рекомендуется в схемы терапии дополнительно включать этамбутол, пиразинамид, амикацин, капреомицин при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя. При невозможности составления схемы терапии из выше перечисленных препаратов в схему терапии могут быть включены протионамид или этионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидомеилпиридиния пехлорат. Применение канамицина возможно при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя. Имипенем / циластатин или меропенем назначается одновременно с клавулановой кислотой.

Необходимо включение в схему бедаквилина, линезолида, левофлоксацина или моксифлоксацина или спарфлоксацина, циклосерина или теризидона, имипенема / циластатина или меропенема и других препаратов в соответствии с данными о лекарственной чувствительности возбудителя источника инфекции или с учетом данных анамнеза пациента о применении лекарственных препаратов во время предыдущих курсов химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – Москва, 2020. – 121 с. – Текст : непосредственный.
2. Фтизиатрия : национальное руководство / В. А. Аксенова, А. С. Апт, В. С. Баринов [и др.] ; под ред. М. И. Перельмана. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
3. Фтизиатрия : учебник / Д. Б. Гиллер, В. Ю. Мишин [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 576 с.