

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Министр здравоохранения



Л.А. Постоялко

30 мая 2003 г.

Регистрационный № 9–0103

**РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ
ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ
ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Белорусский государственный медицинский университет, НИИ пульмонологии и фтизиатрии

Авторы: канд. мед. наук, доц. П.С. Кривонос, д-р мед. наук Г.Л. Гуревич, канд. мед. наук Г.С. Авдеев, канд. мед. наук О.М. Калечиц, д-р мед. наук Л.К. Суркова, канд. биол. наук Н.С. Шпаковская

ВВЕДЕНИЕ

В течение нескольких последних десятилетий в комплексе лечебных мероприятий, направленных на излечение больных туберкулезом, ведущее место занимает антибактериальная терапия. Эффективная химиотерапия ограничивает распространение туберкулезной инфекции среди населения, уменьшает ее резервуар, что в итоге снижает уровень инфицированности и заболеваемости туберкулезом. Однако, несмотря на огромные усилия по совершенствованию химиотерапии, применение большого арсенала средств многоаспектной направленности, проблема лечения больных туберкулезом далека от окончательного решения. Одним из факторов, затрудняющих проведение полноценного лечения, является наличие у больных туберкулезом нарушений иммунного статуса. Многочисленными исследованиями показано, что течение туберкулеза легких сопряжено с развитием Т-клеточной иммуносупрессии, выраженность которой во многом определяет риск неблагоприятного исхода заболевания. Кроме того, следует учитывать токсическое действие микобактерий туберкулеза (МБТ) на иммунокомпетентные клетки и иммуносупрессивное влияние некоторых антибактериальных препаратов, что может усугублять иммунную недостаточность у больных туберкулезом.

Широкие перспективы в повышении эффективности химиотерапии больных туберкулезом открывает применение препаратов, обладающих, наряду с антимикобактериальным, еще и иммунокорригирующим действием. Изофон — препарат с бифункциональной активностью, сочетающий антимикобактериальный и иммуномодулирующий эффекты, является производным гидразида изоникотиновой кислоты и метилурацила. В Республике Беларусь изофон был зарегистрирован Фармакологическим комитетом МЗ РБ и разрешен к применению как противотуберкулезный препарат, обладающий иммуномодулирующим действием.

На протяжении многих лет считали, что эффективность химиотерапии во многом зависит от ее длительности, которая составляла 1–1,5 года. Теперь взгляды на продолжительность антибактериального лечения пересмотрены. Установлено, что методика химиотерапии должна определяться величиной бактериальной популяции,

проявляющейся наличием большого количества МБТ в мокроте, тяжестью состояния больного и распространенностью процесса в пораженных органах. Исходя из этих положений, была разработана и апробирована во многих странах методика контролируемой химиотерапии укороченной длительности. Рекомендуемая ВОЗ стратегия борьбы с туберкулезом получила название ДОТС (DOTS — Directly Observed Treatment Short-course). Это лечение коротким курсом под непосредственным наблюдением. Стандартные режимы химиотерапии показали свою высокую эффективность и позволили значительно (до 6–9 мес.) сократить сроки лечения больных туберкулезом. ДОТС является основой любой Национальной программы борьбы с туберкулезом.

Современная методика контролируемой химиотерапии представляет собой программированное лечение с использованием старых и новых принципов, двухэтапное применение четырех-пяти наиболее эффективных препаратов в начальной фазе лечения и двух — в фазе продолжения при условии контролируемого приема в течение всего периода лечения. Больные туберкулезом, нуждающиеся в лечении, неоднородны. Поэтому режимы и схемы химиотерапии различаются в зависимости от категории больных.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 106 от 04.07.2002 г. выделяют следующие клинические категории больных туберкулезом, для проведения адекватной терапии:

– категория I — впервые выявленные больные (новые случаи) туберкулезом органов дыхания (распространенные формы, с распадом и бактериовыделением), а также тяжелые формы внелегочного туберкулеза (туберкулезный менингит, распространенный туберкулез почек, костно-суставной туберкулез с выраженными функциональными нарушениями и свищами);

– категория II — больные с рецидивом заболевания, неудачей в лечении или возобновившие лечение после перерыва;

– категория III — больные с ограниченными формами туберкулеза органов дыхания (с ограниченным процессом, без распада и бактериовыделения), а также с внелегочными формами заболевания (не вошедшими в I категорию).

СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Режимы и схемы химиотерапии различаются в зависимости от категории больных. Как показано в табл. 1, наиболее приоритетной является первая категория больных. На первом этапе химиотерапии больным первой категории назначают четыре противотуберкулезных препарата (ПТП): изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин или этамбутол. Такая интенсивная химиотерапия проводится в течение 2 мес., а при сохранении бактериовыделения, подтвержденного бактериоскопией мокроты, — 3 мес. В течение последующих 4–6 мес. (2-й этап) применяют изониазид и рифампицин (этамбутол) ежедневно или через день.

Вторую категорию составляют больные туберкулезом легких с продолжающимся бактериовыделением, лечившиеся нерегулярно или прервавшие лечение, а также пациенты с рецидивом туберкулеза. Методика химиотерапии больных данной категории отличается от первой категории большей продолжительностью лечения и количеством препаратов, в связи с частым возникновением лекарственной устойчивости МБТ. На начальном этапе лечения применяют одновременно пять ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин) в течение 2 мес., затем еще 1 мес. назначают четыре препарата (те же без стрептомицина). Второй этап лечения проводят тремя препаратами (изониазид, рифампицин, этамбутол) ежедневно или через день в течение 5 мес.

В третью категорию включают больных с ограниченными формами туберкулеза без бактериовыделения. Этап интенсивной химиотерапии проводят тремя ПТП (изониазид, рифампицин и пиразинамид) в течение 2 мес. Затем лечение продолжают двумя препаратами (изониазид и рифампицин или этамбутол) в течение 4 мес.

В процессе химиотерапии необходимо обеспечить строгий и систематический контроль медперсонала за приемом назначенных ПТП, как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Дозировка ПТП должна проводиться с учетом массы тела, особенностей метаболизма каждого препарата и наличия сопутствующих заболеваний. Под дозой понимается суточная доза каждого из препаратов,

назначаемых одновременно. Последовательное назначение ПТП не должно применяться из-за увеличения возможности селекции устойчивых штаммов МБТ.

Таблица 1

Схемы химиотерапии в зависимости от категории больных туберкулезом

Категории больных	Начальная фаза		Фаза продолжения		Продолжительность лечения (мес.)
	препараты	сроки лечения (мес.)	препараты	сроки лечения (мес.)	
Новый случай туберкулеза с бактериовыделением Тяжелый случай туберкулеза без бактериовыделения Тяжелый случай внелегочного туберкулеза	ИРПЭ (СИРП)	2	ИР	4	6
	ИРПЭ (СИРП)	2	ИЭ	6	8
	ИРПЭ (СИРП)	2	ИЗРЗ	4	6
	ИЗРЗ (ПЗЭЗ)	2	ИЭ	6	8
Продолжение бактериовыделения после лечения; рецидив, другие случаи повторного лечения (отсутствие абациллирования, лечение после прерыва)	ИРПЭС	2	ИРЭ	5	8
	затем ИРПЭ	1	или ИЗРЗЭЗ		
Новый случай туберкулеза без бактериовыделения (не тяжелый) Новый случай внелегочного туберкулеза (не тяжелый)	ИРП	2	ИЭ	6	8
	ИРП	2	ИР	4	6
	ИЗРЗПЗ	2	ИЗЭЗ	6	8
	ИРП	2	ИЗРЗ	4	6

Примечания: И — изониазид, Р — рифампицин, П — пиразинамид, Э — этамбутол, С — стрептомицин; ИЗРЗПЗ и т.д. означает прием через день.

Описание использования схем химиотерапии в зависимости от категории больных туберкулезом

Современные исследования, проведенные с позиций экспериментальной и клинической фармакологии, показали, что имеются значительные нереализованные возможности повышения эффективности химиотерапии больных туберкулезом. Назначение ПТП с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики позволяет, не повышая дозы, увеличить концентрацию препаратов в крови с целью превышения порога устойчивости МБТ и значительно уменьшить возможность развития побочных реакций. Режимы лекарственной терапии должны учитывать комбинацию препаратов и их взаимодействие, суточные дозы, способ, кратность и время введения, а также степень ацетилирования изониазида.

Следует учитывать и взаимодействие ПТП. Так протионамид хорошо сочетается с этамбутолом ввиду синергизма их антимикробного действия. Однако нежелательно комбинировать этионамид с этамбутолом, поскольку между ними существует антагонизм в отношении антимикробного действия. Ломефлоксацин (максаквин) и офлоксацин потенцируют бактерицидное действие изониазида и пиперазина, но являются антагонистами рифампицина при их совместном применении.

Для достижения максимального лечебного действия таблетированные ПТП лучше принимать натощак. Прием пищи замедляет всасывание и снижает эффективность этамбутола, офлоксацина, ципрофлоксацина. Допускается прием некоторых ПТП после приема пищи, особенно при их плохой переносимости. По этой причине изониазид, ПАСК, тиоцетазон можно принимать через 30–40 мин после еды, а рифампицин, протионамид (этионамид) — через 1–2 ч после приема пищи.

Повышение эффективности химиотерапии может основываться на увеличении концентрации ПТП за счет их парентерального введения (внутримышечно, внутривенно, эндобронхиально, ингаляционно и т.д.). Такой метод лечения показан больным с распространенными специфическими процессами, хроническими формами туберкулеза и сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Индивидуализация химиотерапии в виде коррекции дозировки, изменения способа введения ПТП показана больным туберкулезом с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек и людям пожилого возраста.

Больным туберкулезом с сопутствующим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки изониазид назначают парентерально. При пониженной кислотности желудочного сока или ахилии нарушается всасывание пиразинамида, протионамида и этионамида, что требует дополнительного приема соляной кислоты с пепсином при лечении этими препаратами. Кроме этого протионамид и этионамид могут вызывать обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта. В свою очередь при этих заболеваниях резко снижается всасывание этамбутола.

При умеренной дисфункции печени лучше применять рифабутин вместо рифампицина, при выраженных нарушениях следует избегать назначения обоих препаратов. У больных с нарушением функции почек доза изониазида не должна быть больше 5–7 мг/кг, пиразинамида и этамбутола — 15 мг/кг, стрептомицина, канамицина, амикацина — 7–8 мг/кг, фторхинолоновых антибиотиков — не выше 400 мг/сут. Лечение больных с патологией почек рекомендуется проводить интермиттирующим методом. У больных пожилого и старческого возраста доза пиразинамида и этамбутола должна составлять 15 мг/кг в сутки при приеме препаратов 2–3 раза в неделю.

Для профилактики гепатотоксических реакций рекомендуется у медленных ацетиляторов увеличить интервал между приемом рифампицина и изониазида до 6 ч. Эффективно назначение гепатопротекторов для профилактики побочных реакций (ноотропил по 400–800–1200 мг вместе с рибоксином 0,1–0,3 мг 3 раза в сутки до еды или других препаратов).

Современные режимы химиотерапии с включением новых ПТП и индивидуализацией лечения позволяют достичь высоких результатов у подавляющего большинства больных туберкулезом.

Программированную химиотерапию удастся провести не всем больным. Отклонения от рекомендуемой схемы возможны из-за выявленной лекарственной устойчивости МБТ, побочного действия препаратов, при сочетании туберкулеза с другими заболе-

ваниями. Недостаточный эффект стандартных режимов химиотерапии может быть обусловлен тяжестью туберкулезного процесса, преобладанием казеозно-некротических изменений, наличием неспецифической патогенной микрофлоры, влияющей на течение специфического процесса.

Недостаточный эффект лечения может быть связан с развитием нежелательных побочных реакций на ПТП, вплоть до их полной непереносимости. У больных с медленным типом ацетилирования чаще возникают нейротоксические, гепатотоксические и кардиотоксические реакции на прием ПТП, особенно при наличии сопутствующих заболеваний нервной системы, патологии печени, ишемической болезни сердца.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗОФОНА

Бифункциональный иммуномодулятор изофон рекомендуется применять:

1. Для лечения всех форм туберкулеза органов дыхания с признаками вторичного иммунодефицита.
2. У больных туберкулезом органов дыхания при развитии неустраняемых побочных реакций на изониазид.
3. У больных туберкулезом органов дыхания с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также у лиц пожилого возраста при наличии высокого риска развития побочных реакций на изониазид и его производные.

Изофон назначают в комбинации с другими ПТП, а при смешанной инфекции — с антибиотиками широкого спектра действия.

Критерии отбора больных для назначения изофона

1. Больные туберкулезом органов дыхания в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания, имеющие клинические или лабораторные признаки иммунодефицита, а так же сочетание следующих неблагоприятных факторов:
 - наличие выраженных симптомов интоксикации;
 - наличие дефицита массы тела;
 - СОЭ >25 мм/ч при поступлении;

- выраженная экссудативная тканевая реакция;
- наличие сопутствующих заболеваний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, острый и хронический гепатит, сахарный диабет, нервно-психические заболевания, острая или хроническая почечная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, хронический алкоголизм, наркомания и др.);

- пожилой возраст;

- непереносимость изониазида.

2. В клиниках, где проводится иммунологическое обследование, изофон назначают больным туберкулезом органов дыхания, которые соответствуют приведенным критериям, а также имеют лабораторные признаки вторичного иммунодефицита.

Диагностические критерии вторичного иммунодефицита при определении иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8, CD16, CD22-антигенам, а также к CD25 (рецепторы к IL-2), HLA-DR — антигенэкспрессирующим клеткам (прежде всего Т-клеточный ряд):

- снижение процентного и абсолютного количества CD3⁺ (зрелые Т-лимфоциты) ниже 50,0% и 800 клеток/мкл;

- снижение CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперы) ниже 31,0%;

- снижение иммунорегуляторного индекса — соотношение CD4 к CD8-лимфоцитам — ниже 1,0;

- снижение CD16⁺ (NK-клетки) ниже 9,0%;

- увеличение CD22⁺ (В-лимфоциты) выше 16,0%;

- снижение CD25⁺ (IL-2 рецепторнесущие клетки) ниже 13,0%;

- увеличение HLA-DR выше 30,0%.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Изофон (выпускается в желатиновых капсулах по 100 и 200 мг).

2. Методика проведения, реактивы для проведения иммунофенотипирования лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител.

3. Лабораторное оборудование: термостат, холодильник, центрифуги, автоматические пипетки, одноразовые наконечники, пластиковые пробирки.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Комплексная диагностика, направленная на установление клинической формы, фазы, стадии и распространенности основного заболевания, наличия сопутствующей патологии, переносимости лекарственных средств. Оценка состояния системы иммунитета производится при иммунологическом анализе крови по маркерам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (CD16⁺, CD22⁺, CD25⁺, HLA-DR-антигенам при необходимости).

2. Изофон включается в стандартные схемы химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания вместо изониазида на всех этапах лечения (табл. 2). Изофон применяется внутрь в желатиновых капсулах по 100 и 200 мг. Суточная и курсовая доза изофона устанавливается индивидуально, в зависимости от характера и формы заболевания. Суточную дозу препарата делят на два приема. Разовая доза изофона составляет 200–400 мг, а суточная — от 800 до 1600 мг. Изофон рекомендуется применять за 30 мин до еды или спустя 2 ч после приема пищи.

3. Оценку реакции системы иммунитета при применении изофона проводят при иммунологическом анализе крови через 2 и 6 мес. полихимиотерапии (при необходимости).

Критерии для оценки эффективности химиотерапии при применении изофона

Иммунологическая эффективность анализируется и оценивается при определении иммунологических показателей крови у больных туберкулезом органов дыхания в начале заболевания, через 2 и 6 мес. комплексного лечения (стандартная полихимиотерапия с использованием изофона) и при сравнении их с данными, полученными в референтной группе здоровых лиц. Доказательством иммунологической эффективности применения изофона являются результаты, полученные при сравнении иммунологических показателей больных туберкулезом органов дыхания, в схему лечения

которых был включен изофон, с больными, которым проводилась стандартная химиотерапия с применением изониазида. Полученные нами данные могут быть использованы для оценки эффективности лечения в каждом отдельном случае.

Клиническая эффективность оценивается по динамике изменения общего состояния больных и анализу динамики клинических и лабораторных признаков течения заболевания.

Проведенные нами исследования показали, что при проведении лечения больных туберкулезом органов дыхания изофоном по стандартным схемам и в пределах указанных разовых и курсовых доз ни в одном случае не было зарегистрировано необратимой или резко выраженной токсичности, требующей неотложных мероприятий.

Таблица 2

Схемы химиотерапии в зависимости от категории больных туберкулезом с использованием изофона

Категории больных	Начальная фаза		Фаза продолжения		Продолжительность лечения (мес.)
	препараты	сроки лечения (мес.)	препараты	сроки лечения (мес.)	
1	2	3	4	5	6
Новый случай туберкулеза с бактериовыделением	ИфРПЭ (СИФРП)	2	ИфР	4	6
Тяжелый случай туберкулеза без бактериовыделения	ИфРПЭ (СИФРП)	2	ИфЭ	6	8
Тяжелый случай внелегочного туберкулеза	ИфРПЭ	2	ИфРЭ	5	8
Продолжение бактериовыделения после лечения; рецидив, другие случаи повторного лечения (отсутствие абациллирования, лечение после перерыва)	ИфРПЭ затем ИфРПЭ	1	ИфРП		

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Новый случай туберкулеза без бактериовыделения (не тяжелый)	ИфРП	2	ИфЭ	6	8
Новый случай внелегочного туберкулеза (не тяжелый)	ИфРП	2	ИфР	4	6

Примечания: Иф — изофон, Р — рифампицин (микобутин), П — пиразинамид, Э — этамбутол, С — стрептомицин.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИЗОФОНА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Побочные эффекты при приеме изофона возникают редко. Возможны головокружения, головные боли, которые быстро проходят после отмены препарата и не требуют специального лечения. Очень редко наблюдается индивидуальная непереносимость препарата.

В случае передозировки возможно развитие коматозного состояния и периферических невритов. При передозировке следует проводить симптоматическое лечение. Специфических антидотов нет.

При назначении изофона следует учитывать, что он усиливает действие некоторых антибиотиков и ПТП за счет содержащейся в нем сульфоновой (SO₂) группы. Под действием изофона несколько повышается активность кортикостероидов и противовоспалительных средств.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИЗОФОНА

Специфических противопоказаний для применения изофона не установлено. Возможна индивидуальная непереносимость. Беременным и в период лактации изофон противопоказан из-за отсутствия сведений о его применении.

Учитывая данные собственных исследований по применению изофона в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания можно предположить, что его применение имеет важное практи-

ческое значение в связи с рядом оказываемых благоприятных эффектов на лечение заболевания:

- сокращение сроков и массивности бактериовыделения;
- уменьшение выраженности симптомов интоксикации;
- сокращение сроков заживления полостей распада;
- увеличение функциональной активности клеточного звена иммунитета.