

Лечение на белодробната туберкулоза

Доц. Асен Златев,¹ г-р Атанас Златев²

¹ УМБАЛ "Александровска", София

² СБАЛБ „Св. София“, София

Ранното диагностициране на белодробната туберкулоза и навременното започване на пълноценна, продължителна и непрекъсната химиотерапия е гаранция за ефективно лечение.

Правилна диагноза може да се установи в 99% от случаите, при които се използват диагностични методи като ФБС, цитологично и хистологично изследване, рентгеново изследване, серологични и имунологични проби (Feigin-M).

Целта на рационалната химиотерапия е да се спре разпространението на туберкулозния процес, да се обезбацили болния, да се затворят, ако има налични кухини в белите дробове и да се постигне цялостно излекуване, като се избегнат тласъци, рецидиви и развитие на резистентност към основните туберкулозостатици.

Лечението следва да бъде индивидуализирано и съобразено с клиничната форма и фаза на белодробната туберкулоза, състоянието и възрастта на болния.

Правилно избраната комбинация от туберкулозостатици, ежедневното им или интермитентно приемане, спазване на сроковете на лечение (средно 9 месеца) определя и неговата ефективност. Това до голяма степен предотвратява и развитието на полirezистентност към два или повече туберкулозостатика или развитието на т. нар. **MDR (multidrug resistance)** едновременно към **isoniazid** и **rifampicin**.

Най-често използваните туберкулозостатици за лечение на белодробната туберкулоза са Rimicid (**isoniazid**), Tubocin (**rifampicin**), Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin. Ом тях Rimicid, Tubocin и Streptomycin са с бактерицидно действие, а Pyrazinamid и Ethambutol с бактериостатично. Задължително условие за предпазване от развитие на резистентност е болните да бъдат лекувани в клинични условия – най-малко с 2 или 3 бактерицидни препарата с различен механизъм на действие.

Лечението на белодробната туберкулоза се провежда в две фази:

Интензивна фаза

Включва 2 или 3 препарата, а при по-разпространени форми и тежко състояние на болния и 4 туберкулозостатика. Целта е бързо обезбациляване и предпазване от развитие на резистентност.

Срокът на лечение в интензивната фаза е от 2 до 3 месеца.

Продължителна фаза

Целта, след обезбациляването в I фаза, е да се постигне резорбция или уплътняване на огнищата в белите дробове, да се затворят или намалят размерите на каверните, ако има такива, подобряване на общото състояние на болния и регулиране на някои нарушени функции на организма. Срокът на лечение в тази фаза е от 3 до 9 месеца.

Използваните схеми за лечение на белодробната туберкулоза включват две групи болни:

1. *Новооткрити (новозаболели), нелекувани или лекувани болни в миналото по-малко от 1 месец.* При тези болни се използват следните комбинации:

- Rimicid, Tubocin, Streptomycin
- Rimicid, Tubocin, Ethambutol
- Rimicid, Tubocin, Pyrazinamid, Streptomycin
- Rimicid, Tubocin, Pyrazinamid

2. *Хронични форми.* Те включват болни с хронични форми на белодробна туберкулоза, нелекувани в миналото, и болни, хронифицирали в хода на лечението.

Прилагат се следните комбинации:

- Rimicid, Tubocin, Pyrazinamid, Streptomycin при по-дифузно разпространение на огнищата главно по бронхогенен път
- Rimicid, Tubocin, Pyrazinamid
- Rimicid, Tubocin, Ethambutol

При непоносимост от прилаганите основни туберкулозостатици, при токсични прояви или резистентност се включват алтернативни медикаменти: Micobutin, Protionamid, аминокли-

козигу, квинолони, макролиди, Augmentin, Urovitalin и др.

Сроковете на лечение с основните и алтернативните медикаменти се определят от клиничното повлияване, от бързината на обезбациляването, от повлияване на рентген-морфологичните изменения, затваряне на каверните или тяхното намаляване по размери, от общото състояние на болния.

При доказана полirezистентност, първична или вторична, лечението се провежда със следните препарати:

1. *Аминогликозиди*. Използва се Streptomycin в доза 1.0 гр дневно при умерена поносимост и токсичност. Срок не повече от 2 месеца. В последно време и по данни на СЗО лечението със Streptomycin следва да не се прилага така широко, а само при строги показания.

Друг използван препарат е Kanamycin в доза 1.0 гр. i.m., Amikacin 1.0 гр i.m. или i.v.

Необходимо е да се вземат предвид страничните ефекти при прилагането на аминогликозидите – главно тяхната нефро- и ототоксичност.

2. *Тиоамиди* – Етионамид и Протионамид в максимални дози за 24 часа – 750 мг.

3. *Пиразинамид* – максимална доза за 24 часа 1600 мг.

4. *хинолони* – използват се главно Ciprofloxacin в максимална денонощна доза 1500 мг, Ofloxacin 800 мг.

5. *Етамбутол* – доза 1200 мг за 24 часа.

6. *Циклозерин* – доза 750 мг за 24 часа.

При доказана полirezистентност и неповлияване от прилаганите медикаменти, както и наличие на тежки усложнения на туберкулозата, като емпиеми, бронхиални стенози, „гигантски“ каверни без перифокални огнища, кръвоизливи и др., се прибегва до хирургично лечение.

Химиопрофилактиката при белогробната туберкулоза бива първична и вторична. Първичната включва лица с хиперергично Манту без характерни клинични и рентгенографски симптоми, контактни с болни от туберкулоза – бацилоотделители и рискови контингенти (диабет, малцинствени групи, тежка имunosупресия, ХБН, хроничен алкохолизъм, наркоманни зависимости и др). Вторичната химиопрофилактика се провежда за предотвратяване на рецидиви при хора, преболедували от активна туберкулоза преди 2 години.

Химиопрофилактиката се провежда с Rimicid обикновено от 3 до 6 месеца в доза 3–5 мг/кг. Би могло, според някои автори, да се включи и

втори туберкулостатик за химиопрофилактика, като срокът може да се удължи с 1 или 2 препарата от 6 до 12 месеца по изключение.

Мониторинг на WHO включва стратегиите DOT (директно наблюдавана терапия) и DOTS (директно наблюдавана терапия в съкратени срокове).

Основното изискване за мониторинга е бактериологичното изследване на спутум. През 1995 г. се прави анализ на резултатите от: Албания, Азербайджан, Чехия, Киргистан, Латвия, Руска федерация, Италия, Малта, Холандия, Норвегия, Португалия. Изследванията продължават и в други европейски страни.

В проучванията на WHO се работи със следните категории и понятия:

1. *Инфектиране с Mycobacterium tub. compl.* Болни със сигнификантно положителна туберкулинова проба. Липсват клинични симптоми и рентгенови изменения, които показват активност на заболяването.

2. *Заболяване от туберкулозата*. Клинично, бактериологично, хистологично и/или рентгеноморфологично активно заболяване.

За „доказани случаи“ се приемат тези, при които има положителна култура за *Mycobacterium tub. compl.* Ако това е невъзможно, достатъчно е да се намерят поне два смив положителни резултата и/или рентгенови признаци, даващи основание на клинициста да започне туберкулостатична терапия.

Другите, освен „доказани случаи“, са болните, които отговарят на една от следните възможности:

а) Клиницистът приема, че симптомите и/или рентгеновите признаци са сходни с туберкулозните.

б) Решението на клинициста след анализ на патологичните отклонения е да започне пълен курс от туберкулостатична терапия.

Нов случай – болен, който никога не е получавал туберкулостатик повече от 4 седмици.

Рецидив – болният е приемал туберкулостатични курса и отново развива заболяване с положителна култура или са налице 2 смив положителни резултата.

Неуспех от лечението – болните се лекуват, но остават с положителна култура/смив; или се постига период на обезбациляване, но отново се появява; изминали са >5 месеца след началото на лечението и отново има бактериологична находка. Или болният е бил бактериологично отрицателен в началото, но се позитивира по време на лечението.

Лечение след прекъсване – ако лечението е прекъснато за 2 месеца и болният се явява с бактериологична находка, клинични и/или рентгенови данни за активна туберкулоза.

Хронични случаи – болните са получили пълен курс комплексна туберкулозостатична терапия, но се запазва бактериологичната находка или последната се явява отново след прекъсване.

Докладът за анализ на резултатите е строго дефиниран и изисква уточнение на понятията. Основната цел на стратегията остава ефектът върху отделянето на микобактерия в спутум. За „излекувани“ се смятат болните, при които са доказани два негативни резултата от смив по време на фазата продължение. Предвидени са и случаите, при които няма спонтанно отделяне на спутум, тогава бактериологичното изследване отпада. Тези болни се поставят в графата „завършен курс“ – документално има данни за завършено лечение в двете фази.

„Неуспех на лечението“ се отнася за две ситуации:

а) независимо от 5-месечната адекватна терапия, отделянето на микобактерии персистира;

б) лечението се провежда системно 5 месеца, преодолявана е находката в спутума, но отново се появява.

„Починал“ по време на лечението обобщава всички починали по време на терапевтичен курс, независимо от причината.

„Прекъснато лечение“ – болният е спрял лечението в продължение на два поредни месеца. Ако лечението е прекъснато на 6-ия месец, вместо на 9-ия при определен 12-месечен курс на схемата, са налице прояви за неуспех от лечението. В същата рубрика попадат и болните, които са преминали част >80% от предвидената терапия.

„Напуснали“ са болните, които отказват сътрудничество или са под наблюдение при груз

лекар и резултатът от лечението е неизвестен.

Авторите напомнят, че „високо рискови“ групи от населението са тези със заболяемост над 100/100 000, а „ниско рискови“ – ако заболяемостта е под 20/100 000. „Превантивна химиотерапия“ – прилага се при инфекциранияте болни, за да се избегне прогресия на заболяването; „химиофилактика“ – прилага се при болните с повишен риск, но липсват данни за инфекциране. При болни с отрицателна туберкулинова проба с продължителност 2 години, появата на позитивен резултат се приема като „нова инфекция“. Доловимите рентгенови изменения с характер на „фиброзни огнища“ след излекувана туберкулоза остават запазено понятие.

Обобщавайки написаното: DOT (директно наблюдаваната терапия) е техническият похват за реализирането на DOTs (директно наблюдаваната терапия в съкратен курс). Важни технически елементи са:

- доказването на заболяването е резултат от обръщаемост на болния заради симптомите (т.е. пасивен подход при диагнозата);
- възможност да се доказва бактериологична находка в спутум;
- задължително DOT по време на интензивна фаза;
- задължително редовно снабдяване с медикаменти;
- създаване на система (мрежа) за откриване на ефекта от прилаганото лечение.

Изборът на стандартизираната химиотерапия

При новите случаи - началната (интензивна) фаза на лечение е 2 месеца, а фазата на продължение е 4–6 месеца. Лечебната схема в интензивната фаза е с 4 туберкулозостатика, цели се бързо ликвидиране на находката в спутума. От-

Терапевтични категории	Туберкулозно болни	Препоръчани режими	
		Начална фаза	Фаза на продължение
I	Нови с бактериална находка Нови без бактериална находка, с големи паренхимни изменения Тежки форми на ИБТБК*	2HRZE(HRZS) 2HRZE (HRZS) 2HRZE (HRZS)	4 HR 4H3R3 6HE*
II	Рецидив с бактериална находка Неуспех от лечението Лечение след прекъсване	5H3R3E3 2HRZE51HRZE	5HRE 4HR
III	Други – без бактериална находка (невключени в категория) Нови, по-малко тежки форми на ИБТБК	2HRZ 2HRZ 2HRZ	4HR 4HR 4H3R3
IV	Хронични случаи с бактериална находка	Използва се комбинация от втори ред в специализираните центрове, въпреки лечението	

Табл. 1. *ИБТБК – извънбелодробна туберкулоза; H3R3E3 – 3 пъти седмично

страняването на последната и подобрението на болния в началната фаза е основен подход. Адекватното лечение отстранява заразно-телството в интензивната фаза, а двата медикамента в схемата на „продължение“ осигуряват дълготрайност на постигнатия ефект. Стерилизиращият ефект на втората фаза е насочен към останалите живи микобактерии, за да се избегне рецидив. Болните с бактериологична находка са потенциален източник на резистентни щамове. Схемата на началната фаза: HRZE или HRZS и фазата на продължение – HR, редуцират сигнификантно риска от бактериална резистентност. Този режим повлиява сензитивните и първично резистентните щамове микобактерии, но изключение са резистентните R.

Ако липсва бацилоотделяне, началната фаза може да включва само три медикамента – HRZ. За фазата на продължение се прилагат най-често два медикамента – HR. Продължителността на лечението се запазва.

Лекуваните в миналото болни носят голям риск за вторична резистентност. При тях интензивната фаза е с 5 медикамента за 2 месеца, 4 медикамента за 1 месец. Фазата на продължение е 5 месеца с три медикамента, т.е. – 2HRZES/1HRZE/5HRE. Създаването на резистентност се редуцира до минимум чрез тези схеми. Болните са разгледани в 4 терапевтични категории (табл. 1).

Използването на таблетки, в които комбинацията от туберкулостатици има фиксирана доза (FDC), показва противоречиви резултати за ефективност и токсичност. Проучването е проведено в САЩ, Хонг Конг, Тайланд, Алжир. FDC може да съдържа комбинациите: HR, HRZ, HRE. Вече съществува възможност за производството на FDC с 4 медикамента.

Лечение на туберкулозата при особени ситуации

Бременност

Всяка жена трябва да бъде разпитана за наличие на бременност преди започване на лечението на туберкулозата. В повечето случаи основните противотуберкулозни лекарства (Рифампицин, Изониазид, Етамбутол) могат да бъдат използвани при бременни или кърмещи жени. Безопасността на Пиразинамид при бременни не е сигурно установена. При бременни не се прилага Стрептомицин, който е ототоксичен за плода. Бременните жени с активна туберкулоза трябва да провеждат лечение, тъй

като вредата за майката и плода от болестта е по-голяма от потенциалната опасност от прилагането на стандартната лечебна схема. Лечението е важно за благоприятния изход от бременността.

Новородените от майки, болни от туберкулоза, трябва да бъдат активно наблюдавани и профилактирани от специалисти по пневмология и фтизиатрия.

Орална контрацепция

Рифампицин взаимодейства с оралните контрацептивни препарати с риск за намаляване на предпазването от бременност. Жена на орална контрацепция може да избере между две възможности, докато приема Рифампицин: след консултация със специалист да приема перорална контрацептивна таблетка, съдържаща висока доза естроген (50 mg), или да използва друга форма на контрацепция.

Чернодробно увреждане

Изониазид, Рифампицин и Пиразинамид са свързани с хепатит. От трите медикамента Рифампицин най-рядко може да увреди чернодробните клетки, но причинява холестазна жълтеница. Пиразинамид е най-хепатотоксичен.

Доказано хронично чернодробно заболяване

Пациенти с хронично чернодробно заболяване не трябва да приемат Пиразинамид. Могат да се прилагат Изониазид и Рифампицин с един от двата нехепатотоксични медикаменти: Стрептомицин и Етамбутол. Алтернативни режими са 9 RE или 2 SHE в интензивната фаза, последвани от 10 HE в продължителната фаза, с продължителност на лечението общо 12 месеца.

Остър вирусен хепатит

Изключение е пациент да има туберкулоза и едновременно протичащ остър хепатит. Необходима е клинична и лабораторна преценка вкл. на специалист по инфекциозни болести. В някои случаи е възможно да се отложи лечението на туберкулозата, докато острият хепатит се овладее.

Бъбречна недостатъчност

Изониазид, Рифампицин и Пиразинамид се елиминират или почти изцяло чрез жлъчна екскреция, или чрез метаболизиране до нетоксични съставки. Следователно тези медикаменти могат да се дават в нормална дозировка на пациенти с бъбречна недостатъчност. Пациенти

с тежка бъбречна недостатъчност следва да приемат Пиридоксин заедно с Изониазид, за да се избегне периферна невропатия.

Стрептомицин и Етамбутол се отделят през бъбреците и могат да се прилагат в редуцирани дози при щателно проследяване бъбречната функция.

ХИВ-инфекция

В повечето случаи лечението на туберкулозата е едно и също за инфектираните и неинфектираните с ХИВ пациенти с туберкулоза. Сроковете и режимите на лечение зависят от това дали болните получават антиретровирусни лекарства. Ако бременна жена е ХИВ-позитивна, трябва да се обсъди провеждането на противовирусно лечение за предотвратяване на предаването на инфекцията от майката на детето.

Хронични случаи и мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB)

Различни са възможностите за лечение с резервни противотуберкулозни лекарства за хроничните случаи и случаите с мултирезистентна туберкулоза, третирана преди това с основни противотуберкулозни лекарства при правилни условия.

Определение

Хроничен случай. Пациент с туберкулоза и с положителна микроскопия от храчка след стандартен режим на повторно лечение с основни противотуберкулозни лекарства.

Случай на мултирезистентна туберкулоза. Пациент с активна туберкулоза и отделящ бактерии, резистентни поне към Рифампицин и Изониазид едновременно.

Описание

Хронични случаи и случаи с мултирезистентна туберкулоза не са синоними. Мултирезистентна туберкулоза се открива и при новооткрити случаи, но тя е много по-честа при пациенти с повторно лечение, особено при тези с неуспех от лечението. Мултирезистентната туберкулоза е една от основните причини за неуспех от лечебния режим за пациенти, които са лекувани под стриктно наблюдение.

Хроничните случаи вероятно са с мултирезистентна туберкулоза, тъй като те са провели поне два пълни курса на лечение с основни туберкулозни лекарства преди това. Целите на лечението на хроничните случаи и тези с мул-

тирезистентна туберкулоза са същите, както и на всички пациенти с туберкулоза. Случаите с мултирезистентна туберкулоза обаче отговарят незадоволително на съкратения курс на лечение и се нуждаят от интензивно лечение до 24 месеца с режими, включващи резервни противотуберкулозни лекарства.

Мултирезистентната туберкулоза е най-главната причина за неуспех от лечението при отделни пациенти. Пълно въвеждане на DOTS е най-доброто предпазване срещу хронично заболяване и намаляване на риска за нарастване честотата на мултирезистентната туберкулоза.

Принципи на провеждане на лечението

Лечението на хроничните случаи и случаите с мултирезистентна туберкулоза с резервни лекарства е по-скъпо и с по-висока токсичност в сравнение с лечението с основни противотуберкулозни лекарства. Стандартизираните режими са средство на избор. Пациентите с неуспех от стандартизирания режим се насочват към специализираните болници: СБАЛБ „Св. София“ ЕАД в гр. София и „СБАЛБ – Габрово“ ЕООД в гр. Габрово за индивидуализирано лечение. Хоспитализацията е свързана с повишен риск от вътрешболнично разпространение на мултирезистентна туберкулоза и за персонала, и за пациентите, особено тези, инфектирани с ХИВ. Поради това горепосочените две лечебни заведения са определени като центрове за лечение на тези болни. Индивидуализираните режими се базират на резултата от изследването на лекарствената чувствителност, потвърден от Национална референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза към Националния център за заразни и паразитни болести (НЦЗПБ). Насочването към тези структури е най-добрата възможност за пациенти, при които е трудно осъществимо сътрудничество.

Литература

1. Василева Й., Г. Ташев, Състояния и перспективи в развитието на заболяване от ТБК в България за периода 1985–2000 г., *Мед. Магазин II* 1999; 2.
2. Златев, А., К. Дичев, По някои проблеми на клиничното протичане и класификация на туберкулозата. *Пневмология и фтизиатрия*, 1997; 3–4, 17–23.
3. Ничев, В., К. Дичев, Съвременна диагноза и диагностични грешки при белодробна туберкулоза, *Пневмология и фтизиатрия*, 1997; 3–4, 3–9.
4. Ничев, В., Диференциална диагноза на белодробните болести. *Медицина и физкултура* 1994; 149–158.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.