

Эффективность лечения препаратом «ЛОМЕКОМБ» молодых больных туберкулезом легких

Н. Келасова, В. Аксенова

ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями в своих рекомендациях по химиотерапии туберкулеза указывают на целесообразность использования комбинаций препаратов в фиксированных дозах (рекомендации для национальных программ ВОЗ, 1997; WHO, 1999).

Применение многокомпонентных препаратов обеспечивает точное соблюдение больным режима и схемы лечения, исключает монотерапию, снижая риск развития вторичной лекарственной резистентности микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Лечение многокомпонентными препаратами в фиксированных дозах облегчает реализацию основных принципов химиотерапии туберкулеза (комплексность и непрерывность, длительность и этапность, контролируемый прием, одновременный прием максимально переносимой суточной дозы) [4, 7, 9].

Еще один важный принцип лечения туберкулеза – раннее подавление вторичной микрофлоры, так как она поддерживает интоксикацию, истощает антимикробные, иммунные ресурсы организма. При сочетании процесса наблюдаются худшие результаты лечения туберкулеза легких, снижается процент закрытия полостей и абациллирования мокроты, удлиняются сроки выздоровления [1, 3, 5, 6, 8-10].

В последние годы во фтизиатрии широкое применение находят фторхинолоны, так как они одновременно оказывают бактерицидное действие на микобактерий туберкулеза и на неспецифическую бактериальную инфекцию, обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами и низкой токсичностью, потенцируют действие большинства противотуберкулезных препаратов [6, 8-10]. Фторхинолоны вошли в стандартные схемы терапии туберкулеза, утвержденные Минздравом России в 1998 г. Развитие устойчивости к ним происходит медленно, и при отсутствии контакта с микробной стенкой спонтанные мутанты вновь становятся чувствительными [6, 8].

Нашей задачей было определить целесообразность и эффективность использования препарата «Ломекомб» в лечении лиц 16-18 лет с впервые выявленным распространенным туберкулезом легких, осложненным вторичной неспецифической инфекцией органов дыхания.

Работа выполнена на базе НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова с 2004 по 2006 г. Проведен анализ результатов обследования 96 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в возрасте 16-18 лет. Среди больных преобладали девушки – 54 (56,3%) человека. У большинства пациентов – 84 (87,5%) – диагностировано распространенное поражение легочной ткани (с вовлечением в специфический процесс более 2 сегментов легких или более 2 групп лимфатических узлов, а также с двусторонней локализацией процесса и наличием осложнений), у 12 (12,5%) пациентов патологический процесс охватывал не более 2 сегментов легких.

Использованы общепринятые клинические, лабораторные и рентгенологические методы. Клиническими признаками интоксикации (синдром общих нарушений) считали астеноневротические реакции, наличие повышенной температуры тела, изменения гемограммы и нарушения функций органов и систем. К незначительным проявлениям синдрома общих нарушений относили астеноневротические реакции без повышения температуры тела, к умеренно выраженным – астеноневротические реакции с нарушениями функций различных органов и систем, низкой субфебрильной температурой и минимальными изменениями со стороны периферической крови (незначительные отклонения от нормы по 1-2 показателям). Выраженными проявлениями синдрома общих нарушений считали наличие астеноневротического синдрома и функциональных нарушений со стороны различных органов, умеренных и выраженных нарушений со стороны периферической крови, повышение температуры тела до субфебрильной и фебрильной.

Применение многокомпонентных препаратов обеспечивает точное соблюдение режима и схемы лечения.

У 62 человек с распространенными и у 12 с ограниченными процессами мокрота была исследована на вторичную флору. Из 62 человек у 1 интоксикации не было, у 10 (16,1%) она была незначительной, у 26 (42,9%) – умеренно выраженной и у 25 (40,3%) – выраженной. Из 62 подростков с распространенными процессами у 45 (72,6%) – у 21 – 46,7% – с умеренно выраженным синдромом общих нарушений и у 24 (53,3%) – с выраженным – выявлена различная патогенная неспецифическая микрофлора. Из 12 подростков с ограниченными процессами только у 2 (16,7%) определялась неспецифическая флора, у обоих пациентов синдром общих нарушений был умеренно выраженным.

Таким образом, патогенная неспецифическая флора влияет на выраженность синдрома общих нарушений (температурную реакцию, гемограмму) при туберкулезе органов дыхания и выявляется преимущественно у больных с распространенным поражением легочной ткани.

Наиболее часто (у 23,68% – 9 пациентов) выделялись *Streptococcus pyogenes* (haemolyticus), *Staphylococcus aureus* (у 18,4% – 7) и *Escherichia coli* (у 21,1% – 8), тогда как *Streptococcus pneumoniae* – только у 2 из 38 пациентов.

Исследованная микрофлора в 87% случаев оказалась устойчивой к противотуберкулезным и различным антибактериальным препаратам. Чаще она была резистентна к аминогликозидам (у 18-40% – пациентов) и рифампицину (у 19-44,4%). Только у 4 (10,53%) больных микрофлора была устойчивой к фторхинолонам.

Следовательно, такие недостатки ранних фторхинолонов, как их низкая активность в отношении *S. pneumoniae*, рост устойчивости к ним *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* – ко всем фторхинолонам, отмечающийся в последние годы в РФ [2, 3, 8], что ограничивает их применение в пульмонологии, не актуальны во фтизиатрии.

У 23 человек с распространенным поражением легких через 2,5-3 мес. от начала лечения были получены данные бактериологических исследований мокроты, свидетельствующие о разной степени выраженности первичной лекарственной устойчивости микобактерий. Схемы химиотерапии у 8 пациентов были изменены с учетом полученных данных, и результаты лечения этих больных при оценке эффективности терапии не учитывались. У 15 больных выявлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), как минимум, к изониазиду и рифампицину. Лекарственная устойчивость к изониазиду в основном проявлялась при малых концентрациях препарата. У 10 (66,7%) подростков наблюдалась резистентность к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл и у 5 (33,3%) – в концентрации 10 мкг/мл. Поэтому химиотерапию 8 больных, которые получали изониазид в дозе 10-15 мг на 1 кг массы тела, но не получали рифампицин, считали адекватной.

Для клинической оценки препарата «Ломекомб» (в 1 таблетке препарата «Ломекомб» содержится 200 мг ломефлоксацина, 135 мг изониазида, 370 мг пиразииамида, 325 мг этамбутола, 10 мг пиридоксина) были сформированы 1 основная и 2 контрольные группы – всего 59 человек, среди которых 8 были с МЛУ (с резистентностью к рифампицину и изониазиду в концентрации 1 мкг/мл). В 1-ю группу (основную) и 2-ю (1-ю контрольную) вошли больные с распространенным туберкулезным процессом без сопутствующих заболеваний, у которых в мокроте была обнаружена вторичная флора, чувствительная к фторхинолонам.

3-ю группу (2-ю контрольную) составили больные туберкулезом, мокроту которых не исследовали на неспецифическую флору (согласно приказу № 109, это исследование не является обязательным).

Основная и контрольные группы по распространенности процесса и характеру поражения легочной ткани, а также по частоте и массивности бактериовыделения были репрезентативными.

1-ю (основную группу) составили 20 больных с распространенным туберкулезом легких. Они получали Ломекомб утром после еды, у пациентов этой группы со значительной распространенностью процесса (все легкое или двустороннее поражение) схему химиотерапии усиливали назначением через 1,5–2 ч. канамицина внутримышечно из расчета 16 мг на 1 кг массы тела. Ломекомб дозировали по ломефлоксацину из расчета 13,2 мг/кг, но не более 5 таблеток за прием. У 6 человек при непереносимости однократного приема суточная доза Ломекомба делилась на 2 приема.

2-я группа (1-я контрольная) включала в себя 19 больных с распространенным туберкулезом легких. Эти пациенты получали препараты, входящие в состав Ломекомба, но в свободных лекарственных формах.

3-ю (2-ю контрольную группу) составили 20 пациентов с распространенным туберкулезом легких, лечение которых проводилось по режиму химиотерапии, соответствующему приказу МЗ РФ № 109 от 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ»: использовались изониазид, рифампицин, пиперазинамид, этамбутол/стрептомицин в дозах 10-15; 10; 20; 25/16 мг/кг соответственно.

Результаты лечения оценивали по общепринятым критериям: исчезновение клинических симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада и регрессия казеозно-пневмотических изменений в легких.

Исчезновение клинических признаков интоксикации – один из ранних показателей эффективности лечения и начала инволюции туберкулеза. В 1-й группе 9 (45%) больных поступили с повышенной температурой тела, 18 (90%) – с изменениями гемограммы, во 2-й группе – соответственно 7 (36,8%) и 16 (84,2%) больных, в 3-й – 8 (40%) и 17 (85%). У всех пациентов наблюдались снижение массы тела, утомляемость, слабость. В 1-й группе в результате лечения в среднем через 2,1 нед. нормализовалась температура тела, во 2-й группе – через 2,4 нед., в 3-й – через 1 мес. Нормализация периферической крови наступила в среднем в 1-й группе через 1,3 мес., во 2-й – через 1,4 мес., в 3-й – через 2 мес. Прибавка массы тела за 3 мес. в 1-й и 2-й группах составила в среднем по 3,1 кг, а в 3-й группе – 2,2 кг. Таким образом, темпы исчезновения интоксикации в 1-й группе были выше, чем во 2-й, и в 1-й и 2-й – выше, чем в 3-й.

Прекращение бактериовыделения через 1 мес. в 1-й группе наблюдалось у 7 (50%) человек из 14 бактериовыделителей, во 2-й – у 6 (46%) из 13, в 3-й – у 4 (28,6%) из 14. Через 3 мес. в 1-й группе прекращение бактериовыделения произошло у всех подростков, во 2-й – у 9 (69,2%), в 3-й – у 9 (64%).

Динамика туберкулезного процесса в легких оценивалась по данным рентгеномографии и компьютерной томографии органов грудной полости через 1 и 3 мес. лечения. В 1-й группе через 1 мес. лечения рентгенологическое улучшение было достигнуто у всех больных, при этом у 16 отмечалось заметное рассасывание инфильтративных изменений. Во 2-й группе через 1 мес. положительная рентгенологическая динамика была достигнута у 17 (89,5%) человек, у 2 (10,5%) существенная динамика отсутствовала. В 3-й группе заметное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений было достигнуто у 8 (26,7%) больных, слабая динамика отмечалась в 8 (40%) случаях, динамика отсутствовала у 4 (30%) пациентов. Закрытие полостей распада оценивали через 3 мес., оно наблюдалось в 1-й группе у 9 (50%) человек, во 2-й группе – у 6 (33,3%), в 3-й – у 5 (25%).

Таким образом, течение распространенного туберкулеза органов дыхания у 70% больных 16-18 лет с выраженным и умеренно выраженным синдромом общих нарушений осложнялось наличием патогенной неспецифической флоры и ее устойчивостью в 40% случаев к препаратам аминогликозидного ряда, у 44,4% больных – к рифампицину и только у 10,5% – к препаратам фторхинолонового ряда. При лечении таких пациентов необходимо учитывать данные не только о чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам, но и о чувствительности неспецифической флоры к антибактериальным препаратам.

Назначение ломефлоксацина в интенсивную фазу процесса (как в составе комбинированного препарата «Ломекомб», так и в свободной лекарственной форме) способствовало более быстрому купированию симптомов интоксикации, прекращению бактериовыделения и позволило добиться более быстрой регрессии казеозно-пневмотических процессов в легких.

При сравнительном клиническом исследовании эффективности лечения пятикомпонентного препарата «Ломекомб» и препаратов, входящих в его состав в свободных лекарственных формах, получены примерно равнозначные результаты. Однако при лечении комбинированным препаратом быстрее исчезали симптомы интоксикации и сокращались сроки регрессии воспалительных изменений в легочной ткани. Комбинированный препарат облегчает контролируемость терапии, что особенно актуально в возрасте 16-18 лет, учитывая психоэмоциональные характеристики этих групп пациентов.

Литература

1. Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков//Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. -С. 25-28.
2. Гергерт В.Я., Русакова Л.И. Индивидуальные подходы к комплексному лечению распространенных туберкулезных процессов у подростков//Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 8. -С. 35-37.
3. Гизатуллина Э.Д. Изучение неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом органов дыхания и пути оптимизации воздействия на нее во фтизиатрической практике. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М.; 2006.
4. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Дитятков А.Е. Лечение впервые выявленных больших туберкулезом легких комбинированными таблетками с фиксированными дозами//Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 2.-С. 58-60.
5. Овсянкина Е.С, Губкина М.Ф., Кобулашвили М.Г., Панова Л.В. Химиотерапия туберкулеза у детей и подростков: проблемы и пути решения//Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 8. -С. 26-29.
6. Решетняк В.И., Соколова Г.Б. Роль фторхинолонов в лечении туберкулеза//Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 48, 3/1. – С. 5-11.
7. Семенова О.В., Соколова Г., Богадельникова И.В., Куничан А.Д. Комплексная химиотерапия туберкулеза//Лечащий врач. – 2002. – № 10. – С. 4-7.
8. Сидоренко С.В. Новые возможности и области применения фторхинолонов, проблемы резистентности//Антибиотики и химиотерапия. – 2003. -№ 48,3/1.- С. 12-15.
9. Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Семенова О.В., Богодельникова И.В. Методика применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких // Consilium medicum. – 2002 (приложение к № 4).-Т. 4.- С. 208-211.
10. Соколова Г.Б., Можокина Г.Н., Куничан А.Д. Максаквин в комплексном лечении туберкулеза//Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 5. -С. 35-39.