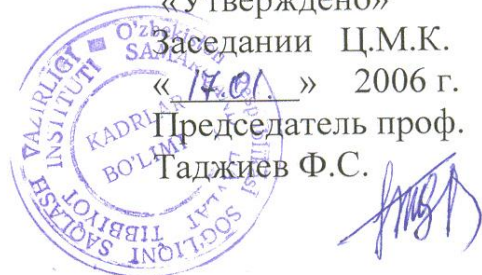


МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

«Утверждено»  
Заседании Ц.М.К.  
« 17.01 » 2006 г.  
Председатель проф.  
Таджиев Ф.С.



Ибадова Д. Н. Ашурова М. С.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Методические рекомендации

Рецензент:  
Ст. асс. Ходжаева С. А.

САМАРКАНД – 2006

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Ибадова Д. Н. Ашурова М. С.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Методические рекомендации

САМАРКАНД – 2006

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

«Утверждено»  
Заседании Ц.М.К.  
« \_\_\_\_\_ » 2006 г.  
Председатель проф.  
Таджиев Ф.С.

Ибадова Д. Н. Ашурова М. С.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Методические рекомендации

Рецензент:  
Ст. асс. Ходжаева С. А.

САМАРКАНД – 2006

Тема: Клиническая фармакология противотуберкулезных лекарственных средств.

**Цель занятия:** обучить студентов знаниям клинико-фармакологических характеристик основных групп Л.С., применяемых при туберкулезе у детей и умению выбрать максимальную эффективную, рациональную и безопасную лекарственную терапию данному больному с учетом сложившегося патологического статуса организма больного.

- Задачи:**
- 1.** Обучить студентов умению определить оптимальный режим дозирования Л.С. с учетом фармакологических и фармакокинетических параметров препаратов, возраста больного, тяжести состояния. патологического процесса у конкретного больного.
  - 2.** Обучить студентов знаниям умению назначать наиболее эффективную, рациональную и безопасную комбинацию Л.С. больному в конкретной клинической ситуации, учитывая возможные побочные действия препаратов.
  - 3.** Обучить студентов методам совершенствования лекарственной терапии путём разработки рациональных методов оценки эффективности и безопасности применения Л.С., рекомендуемых при туберкулезе у детей.

**Продолжительность занятия 6 часов.**

**Наглядные пособия:** Таблицы, слайды, учебные истории болезни, курируемый больной, тесты, ситуационные задачи.

## **Тема: Клиническая фармакология противотуберкулезных лекарственных средств.**

Введение: Объясняя актуальность данной темы, преподаватель с использованием цифрового материала демонстрирует широкое распространение заболевания, при котором применяются противотуберкулезные лекарственные средства. Однако несмотря на появление все большего количества активнейших противотуберкулезных лекарственных средств, отмечается увеличение частоты побочных эффектов и случаев развития резистентности микробной флоры к данному виду препаратов. Одной из объективных причин является неправильное использование этих средств без учета клинической фармакологии. Желательно привести 2 – 3 клинического примера, необоснованного применения противотуберкулезных лекарственных средств, неправильного выбора препарата, неадекватного режима дозирования, методов профилактики побочных эффектов.

Контроль готовности студентов к усвоению умений текущего занятия. Контрольные вопросы и ситуационные задачи, предлагаемые студентам, должны касаться не только фармакологии противотуберкулезных лекарственных средств, но и способствовать выяснению знаний студентов о характере течения заболевания, особенностях туберкулезной палочки. Корректируя ответы на поставленные вопросы, преподаватель должен акцентировать внимание студентов на факторах, определяющих первичный выбор противотуберкулезных лекарственных средств. С одной стороны, необходимо обратить внимание на тяжесть заболевания, его локализацию, доступность к проведению противотуберкулезной терапии, с другой на клиническую фармакологию противотуберкулезных лекарственных средств. Необходимо рассмотреть вопросы выбора лекарственных средств. Этой группы при поражении печени и почек, основных органов, ответственных за их биотрансформацию и выведение. Определяется особенности выбора препаратов при наличии отягщенного аллергологического анамнеза и характера его возбудителя.

### **Общие положения.**

Туберкулез – системное заболевание, вызванное *M. tuberculosis*. Обычно поражаются лёгкие, но бывают также специфические поражения лимфатических узлов, костей, мочеполовой системы, остеомиелит, милиарная диссеминация, туберкулёзный менингит, перитонит и перикардит. Чаще всего туберкулёз развивается у ослабленных лиц с нарушениями иммунитета.

В современном комплексном лечении туберкулёза антибактериальной терапии принадлежит решающая роль, с ней связаны наиболее важные

достижения в области лечения больных. Это нашло своё отражение и в общепринятом разделении терапии больных туберкулёзом на доантибактериальную и антибактериальную эры. Несмотря на то, что первые препараты были получены в 40 – е годы ( стрептомицин, ПАСК, тибон), открытие антибактериальной эры относят к началу 50 – х годов. Эффективность противотуберкулёзных препаратов зависит не только от их туберкулостатической активности, но от состояния макроорганизма и чувствительности к препаратам бактериальной популяции больного организма. Препараты обладают не только различными механизмами действия на микобактерии туберкулёза, но и оказывают не одинаковое влияние на органы и системы больного.

Действие противотуберкулёзных препаратов на микобактерии многообразно, оно состоит в нарушении обменных процессов и ферментативной деятельности, задержке роста и размножения, снижении вирулентности микроорганизма. Применяемые средства в обычных дозировках оказывают лишь бактериостатический эффект, а бактерицидное действие препаратов может проявляться только при высокой их концентрации, что отрицательно влияет на макроорганизм и проявляется реакциями непереносимости препаратов. С учётом различных механизмов действия и возможной устойчивости микобактерий принято сразу назначать комбинацию из двух или трех препаратов в оптимальных дозах.

### **Основные принципы и методы химиотерапии при туберкулёзе.**

Опыт применения химиотерапевтических препаратов позволил разработать следующие принципы химиотерапии туберкулёза:

1. Своевременность
2. Длительность
3. Непрерывность
4. Комбинированное назначение двух и более препаратов
5. Комплексность. (антибактериальная + неспецифическое – патогенетическая терапия + хирургическое лечение, если другое лечение эффекта не дало.
6. Патогенетичность и коррекция витаминного баланса, десенсибилизирующие средства, анаболические гормоны, препараты кальция и другие).
7. Этапность
  - А) Стационарное лечение – до рассасывания казеозных масс.
  - Б) Санаторное лечение (2 – 3 месяца).
  - В) Диспансерное лечение.
8. Оптимальная дозировка – у детей на массу тела.
9. Индивидуальность – учитывать непереносимость препарата (если зрение плохое не назначать этамбутол, при гепатите – рифампицин и т. д.).

Литература:

1. Туберкулёз у детей и подростков. Руководство для врачей. Е.Н. Ян

Основные принципы лечения больных туберкулезом

## BASIC PRINCIPLES OF TREATMENT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

В.И.

Чуканов

V.I. Chukanov

Излечение больных туберкулезом зависит от 2 взаимосвязанных факторов: подавления размножающейся микобактериальной популяции с помощью противотуберкулезных препаратов и регрессии туберкулезных изменений в пораженных органах с развитием репаративных процессов. Среди комплекса лечебных мероприятий, направленных на излечение больных туберкулезом, этиотропная химиотерапия занимает ведущее место. И хотя в течение нескольких десятилетий накоплен значительный опыт по применению противотуберкулезных препаратов, в современных условиях возникает необходимость постоянного совершенствования режимов химиотерапии: выбора определенной комбинации противотуберкулезных препаратов, их дозировки, способа применения (в виде однократной суточной дозы или разделенной на 2 – 3 приема), пути введения (внутрь, внутривенно, в виде аэрозолей, эндобронхиальных вливаний, ректально) и ритма приема препаратов (ежедневного или интермиттирующего).

Существующая в настоящее время классификация предусматривает 2 группы противотуберкулезных препаратов: 1-я группа – наиболее эффективные противотуберкулезные препараты (рифампицин, изониазид); 2-я группа – препараты средней эффективности (стрептомицин, канамицин, амикацин, флоримицин, пипразинамид, этамбутол, протионамид, производные фторхинолонов).

Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов определяется многими факторами, среди которых главными являются: массивность самой микобактериальной популяции, чувствительность или устойчивость находящихся в ней микобактерий туберкулеза (МБТ) к применяемым препаратам, способность отдельных особей к быстрому размножению; уровень создаваемой бактериостатической концентрации препарата в крови и степень проницаемости в очаги поражения; взаимодействие с другими лекарственными средствами; способность препаратов влиять на внутриклеточно расположенные (фагоцитированные) МБТ; свойство препаратов индуцировать лекарственную резистентность возбудителя, а также переносимость больными противотуберкулезных препаратов и их комбинаций. В основе лечебного действия противотуберкулезных препаратов лежит их непосредственное бактериостатическое и бактерицидное влияние на микробную клетку. Препараты способствуют разрушению МБТ, подавляют

их репликацию, что приводит к уменьшению бактериальной популяции в организме больного. Наиболее существенным для эффективного лечения является бактерицидное действие некоторых противотуберкулезных препаратов (в частности, изониазида и рифампицина), способных быстро убивать большое количество активно размножающихся МБТ. При уменьшении бактериальной популяции применение таких препаратов, как рифампицин и пиперазид, позволяет добиться и стерилизующего эффекта, т.е. подавить и медленно размножающиеся МБТ. Следует также иметь в виду, что противотуберкулезные препараты оказывают разное влияние на внутриклеточно и внеклеточно расположенные МБТ. Так, при прогрессировании процесса происходит интенсивное размножение МБТ в организме человека, их выход в ткани пораженных органов, распространение лимфо-бронхогенным и гематогенным путем, в результате чего появляются новые участки воспаления, развивается казеозный некроз. Большинство МБТ в этот период находится внеклеточно, а та часть бактериальной популяции, которая оказалась фагоцитированной в процессе воспалительной реакции, вследствие интенсивного внутриклеточного размножения обуславливает разрушение фагоцитов и вновь оказывается расположенной внеклеточно. Таким образом, внутриклеточная локализация МБТ на этом этапе является сравнительно кратковременной. На активно размножающуюся бактериальную популяцию выраженное антибактериальное действие оказывают практически все противотуберкулезные препараты. По мере затихания туберкулезного процесса величина бактериальной популяции уменьшается вследствие подавления размножения МБТ. В условиях продолжающейся химиотерапии и уменьшения бактериальной популяции в организме больного сохраняется часть МБТ, которые находятся в состоянии персистенции. Персистирующие МБТ нередко выявляются только микроскопическим методом, так как при посеве на питательные среды они не растут. Такие МБТ называют “спящими” или “дремлющими”, иногда – “убитыми”. В качестве одного из вариантов персистенции МБТ возможна их трансформация в L-формы или мелкозернистые формы. На этапе, когда интенсивное размножение бактериальной популяции сменяется состоянием персистенции остающейся ее части, МБТ находятся главным образом внутриклеточно (внутри фагоцитов). Подавить жизнедеятельность внутриклеточно расположенных МБТ очень трудно, так как ряд препаратов оказывает бактериостатическое действие на внутриклеточно расположенные возбудители значительно слабее, чем на находящиеся вне макрофагов. Еще несколько лет назад считали, что эффективность химиотерапии во многом зависит от ее длительности. В период появления первых противотуберкулезных препаратов продолжительность лечения была сравнительно небольшой (1 – 3 мес). По мере накопления опыта химиотерапии продолжительность ее постепенно увеличивалась и достигла 12 – 18 мес. В последние годы взгляды на необходимую продолжительность



противотуберкулезной терапии были пересмотрены. Апробированная во многих странах методика контролируемой химиотерапии укороченной длительности (ДОТС) показала свою высокую эффективность и позволила значительно сократить длительность лечения (до 6 – 9 мес) за счет использования рациональных режимов химиотерапии, способствующих быстрому подавлению микобактериальной популяции и прекращению бактериовыделения, что имеет важное клиническое и эпидемиологическое значение. В связи с различным состоянием бактериальной популяции на разных этапах течения болезни в процессе химиотерапии в последние годы стало принятым делить весь период лечения химиопрепаратами на 2 этапа. Следует указать, что такое деление периодов химиотерапии отечественные фтизиатры использовали уже давно. Первый этап характеризуется проведением интенсивной насыщенной химиотерапии; цель его – подавить размножение бактериальной популяции, добиться ее количественного уменьшения. Назначение второго этапа долечивания – воздействовать на оставшуюся бактериальную популяцию, в большинстве своем находящуюся внутриклеточно в виде персистирующих форм МБТ, предупредить размножение оставшихся МБТ. Согласно современным представлениям (схема), на первом этапе химиотерапии, когда происходит быстрое размножение МБТ, впервые выявленным бациллярным больным назначают 4 противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин или этамбутол). Такая интенсивная химиотерапия проводится в течение 2 мес, а при сохранении бактериовыделения, подтвержденном данными микроскопии мазка, – 3 мес. У впервые выявленных больных на втором этапе химиотерапии, когда основная масса микобактериальной популяции уже подавлена, используют 2 препарата (изониазид и рифампицин) в течение 4 мес ежедневно или через день. Впервые выявленным больным, лечившимся нерегулярно или прервавшим лечение, а также больным с рецидивом туберкулеза, в интенсивной фазе рекомендуется назначение 5 препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол) в течение 2 мес, затем в течение еще 1 мес применяют 4 препарата (отменяется стрептомицин). Второй этап химиотерапии у этой категории больных рекомендуется проводить 3 противотуберкулезными препаратами в течение последующих 5 мес ежедневно или через день. Больным, у которых при первоначальном исследовании мокроты не были выявлены МБТ, интенсивный этап химиотерапии можно проводить 3 препаратами (изониазидом, рифампицином, пиразинамидом) в течение 2 мес, после чего продолжить прием 2 препаратов (изониазида и рифампицина или этамбутола) в течение 4 мес. Больных хроническими формами туберкулеза органов дыхания следует лечить по индивидуальным схемам химиотерапии с учетом устойчивости МБТ к препаратам и дальнейшей модификацией режима химиотерапии в случаях обнаружения вторичной устойчивости к применяемым препаратам. Чаще всего таким больным, как и больным, у которых выявлена

полирезистентность МБТ, применяют препараты резерва – канамицин, амикацин, протионамид, этамбутол, а также производные фторхинолонов (офлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин). Эффективность проводимой химиотерапии оценивается по нескольким параметрам: клиническим (уменьшение или исчезновение симптомов интоксикации и “грудных” жалоб); микробиологическим (уменьшение массивности бактериовыделения по данным количественной ее оценке); рентгенологическим (уменьшение инфильтративно-воспалительных изменений в легких и заживление каверн). При проведении химиотерапии важной задачей является обеспечение регулярного приема больным назначенных противотуберкулезных препаратов в течение всего периода лечения. Методы, обеспечивающие регулярность химиотерапии, тесно связаны с организационными формами лечения в больничных (санаторных) и амбулаторных условиях. В больничных условиях прием назначенных противотуберкулезных препаратов осуществляется в присутствии медицинского персонала с точным учетом принятых медикаментов. Одним из видов контролируемой химиотерапии является парентеральное применение препаратов. В амбулаторных условиях практикуют несколько методов:

1. Прием противотуберкулезных препаратов в присутствии медицинского персонала, который осуществляется: а) в противотуберкулезных диспансерах; б) на дому у больного. Контроль за приемом противотуберкулезных препаратов облегчается при применении всей суточной дозы в один прием, а также интермиттирующем лечении.
2. Прием самим больным противотуберкулезных препаратов, выданных диспансером на определенный срок, чаще всего на 7 дней, с систематическим контролем за расходом медикаментов.

В последнее время появились комбинированные таблетированные формы, содержащие 2 или 3 наиболее активных препарата. Например, рифатер или трикокс включают 3 препарата – изониазид, рифампицин, пиразинамид; рифанаг и тибинекс включают 2 препарата – изониазид и рифампицин. Их применение значительно облегчает контроль за химиотерапией, особенно в амбулаторных условиях. Нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов может привести к развитию лекарственной устойчивости МБТ и прогрессированию процесса.

Изложенные положения составляют основную схему программированной химиотерапии. Вместе с тем по ходу лечения у части больных приходится вносить изменения в составленную после обследования программу химиотерапии. Необходимость смены препаратов вызвана рядом причин: во-первых, наличием неустраняемых побочных реакций, вызванных теми или иными препаратами; во-вторых, обнаружением первичной лекарственной устойчивости МБТ туберкулеза к препаратам, данные о которой врач получает обычно через 2 – 3 мес после начала лечения; и, в-третьих, неэффективностью проводимой терапии, что чаще всего выражается продолжающимся бактериовыделением и сохранением каверны, а иногда

медленным рассасыванием воспалительных изменений в легких. При недостаточном эффекте химиотерапии необходимо подобрать оптимальную методику лечения: изменить комбинацию препаратов, их дозы, способ введения лекарственных средств, дополнительно использовать патогенетические средства и физиотерапевтические методы лечения. В этих случаях целесообразнее всего менять режим химиотерапии не позже, чем через 2 – 3 мес после начала лечения. Чем позже меняется режим химиотерапии, тем длительнее оказывается период лечения. Следует учесть, что к концу третьего месяца уже имеются: а) результаты количественного исследования мокроты методом микроскопии до начала лечения и в процессе химиотерапии; б) результаты посева мокроты, сделанного до начала лечения, и определения лекарственной чувствительности МБТ; в) динамика рентгенологических изменений, в частности степень рассасывания воспалительных изменений в легких. Индивидуализация лечебной тактики без достаточной информации, собранной в процессе лечения, невозможна, поэтому необходимо наблюдение за больными и на последующих этапах химиотерапии. Своевременно внесенная коррекция в процессе лечения значительно повышает эффективность химиотерапии, способствует более быстрому заживлению деструктивных изменений в легких.

Рекомендуемые схемы химиотерапии

Формы и стадии заболевания	Режимы химиотерапии	
	начальная фаза	фаза продолжения
1. Новый случай бациллярной туберкулеза Тяжелый случай абациллярной туберкулеза Тяжелый случай внелегочного туберкулеза	2 HRZE 2 H3R3Z3E3	4 HR 4 H3R3 6 HE
2. Продолжение бактериовыделения после лечения: рецидив; другие случаи повторного лечения (отсутствие абациллирования, лечение после перерыва)	3 HRZES (H3R3Z3E3)	5 HRE 5 H3R3E3

3. Абациллярная форма туберкулеза (не тяжелая) Внелегочный туберкулез (не тяжелый)	2 2 H3R3Z3	HRZ	6 HE
4. Хронические формы туберкулеза легких	3 AZPEO		5 PZEO
H – изониазид; R – рифампицин; E – этамбутол; Z – пипразинамид; A – амикацин; P – протионамид (этионамид); O – офлоксацин			

Однако не у всех больных удается достичь положительных результатов лечения. Поэтому повышение эффективности химиотерапии остается одной из главных проблем фтизиатрии. В литературе описано множество причин, препятствующих излечению больного. По-видимому, наиболее важной проблемой химиотерапии остается лекарственная устойчивость МБТ. Феномен лекарственной устойчивости МБТ имеет важное клиническое значение. Существует тесная взаимосвязь количественных изменений бактериальной популяции и изменения ряда биологических свойств МБТ, одним из которых является лекарственная устойчивость. В большой размножающейся бактериальной популяции всегда имеется небольшое число лекарственно-устойчивых мутантов, которые практического значения не имеют, но по мере уменьшения бактериальной популяции изменяется соотношение между количеством лекарственно-чувствительных и устойчивых МБТ. В этих условиях происходит размножение главным образом устойчивых МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается. Следовательно, в клинической практике необходимо исследовать лекарственную чувствительность МБТ и результаты этого исследования сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса. В последнее время отмечается увеличение частоты выявления лекарственно-устойчивых МБТ даже у впервые выявленных, ранее не леченных больных деструктивным туберкулезом легких. По данным ЦНИИ туберкулеза РАМН, у каждого второго впервые выявленного не леченного ранее больного в мокроте выявлялись устойчивые к химиопрепаратам МБТ, из них у 27,7% устойчивость была к 2 основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину. Для повышения эффективности лечения туберкулеза, вызванного полирезистентными МБТ, следует: во-первых, у больных с рецидивами туберкулеза до получения результатов исследования мокроты или другого патологического материала начинать лечение комбинацией 4 или 5 противотуберкулезных препаратов для повышения вероятности того, что бактериостатическое действие окажут 2 или 3 препарата, к которым

чувствительность сохранена; во-вторых, использовать ускоренные бактериологические методы обнаружения лекарственной устойчивости МБТ, что позволяет своевременно изменить режим химиотерапии, отменив препараты, к которым выявлена устойчивость МБТ, и назначить противотуберкулезные средства, к которым чувствительность сохранена; в-третьих, применять препараты фторхинолонового ряда, в частности офлоксацин, больным, в мокроте которых обнаружены лекарственно-устойчивые МБТ. По нашим данным, это позволило добиться прекращения бактериовыделения через 2 мес лечения в 49,1% случаев, тогда как при обычной химиотерапии – только в 28,9% случаев. Наконец, больным с полирезистентностью в терапевтических клиниках стали широко применять искусственный пневмоторакс с положительным эффектом. Второй, не менее существенной проблемой лечения является заметное увеличение частоты остро прогрессирующих форм туберкулеза, из которых 33,8% составляет казеозная пневмония, протекающая на фоне выраженного иммунодефицита с развитием необратимых изменений в легких. Комплекс мероприятий, включающий интенсивную химиотерапию с использованием внутрилегочного и лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов, различные дезинтоксикационные средства, в том числе гемосорбцию и плазмаферез, широкое использование иммуностимуляторов и других методов, позволил добиться прекращения бактериовыделения у 65,4% больных казеозной пневмонией. Однако заживление деструктивных изменений отмечено всего лишь у 7,7% больных. Учитывая необратимость морфологических изменений в легких, больные казеозной пневмонией подлежат хирургическому лечению. Эффективность химиотерапии зависит и от сопутствующих туберкулезу заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, хронических обструктивных заболеваний легких, сахарного диабета и др. Однако необходимо подчеркнуть, что благодаря использованию современных методов лечения этих заболеваний большинству больных удастся провести полноценную химиотерапию. Побочное действие противотуберкулезных препаратов также ограничивает возможности проведения полноценной химиотерапии. Аллергические и токсические побочные реакции в 2 – 3 раза чаще возникают при наличии сопутствующих заболеваний, что следует учитывать при выборе комбинации препаратов. Одновременное применение различных корригирующих средств (гепатопротекторов, антигистаминных, кортикостероидных, витаминных препаратов, плазмафереза и др.) может предупредить или ликвидировать появившиеся клинические проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов. Лечение отменяют только при явлениях его полной непереносимости или опасности вызвать тяжелые проявления лекарственных осложнений, которые могут нанести серьезный ущерб здоровью больного. Вместе с тем мы не наблюдали существенного повышения частоты побочных реакций в зависимости от увеличения числа назначенных препаратов. При

применении 3 противотуберкулезных препаратов побочные реакции наблюдались у 17,5% больных, 4 – у 18,2% , 5 – у 22,7% больных. Подавление микобактериальной популяции создает предпосылки для развития репаративных процессов в пораженных туберкулезом органах. Для ускорения процессов заживления используется большой арсенал патогенетических средств и методов. Наиболее широко применяются кортикостероиды, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные средства, специфические и неспецифические иммуномодуляторы, а также методы физиотерапевтического воздействия на воспалительный процесс: ультразвук, индуктотермия, ДМВ, КВЧ, лазер. Существенное влияние на эффективность химиотерапии оказывают факторы финансирования и обеспечения больных химиопрепаратами, контроль за приемом лекарств, взаимодействие больных и медицинского персонала

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Смотри также дифенилсульфон.

### ГИДРАЗИД ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ И АНАЛОГИ

#### ИЗОНИАЗИД ( Isoniazidum )

Синонимы: ГИНК, Тубазид, Андразид, Хемиазид, ИНХ, Котиназин, Динакрин, Дитубин, Эутизон, Гидранизил, Изокотин, Изониказид, Изоницид, Изонизид, Изотебезид, Неотебен, Ниадрин, Никазид, Никотибина, Никозид, Нидразид, Пелазид, Пиказид, Пиразидин, Римицид, Римифон, Тебексин, Тибизид, Зоназид и др.

Фармакологическое действие. Является основным представителем производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулезных средств. Другие препараты этой группы (фтивазид и др.) могут рассматриваться как производные гидразида изоникотиновой кислоты.

Изониазид обладает высокой бактериологической активностью в отношении микобактерий туберкулеза (возбудителей туберкулеза). На других распространенных возбудителей инфекционных заболеваний он выраженного химиотерапевтического действия не оказывает.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в крови обнаруживается через 1-4 ч после приема внутрь; в течение 6-24 ч после приема разовой дозы в крови сохраняется туберкулостатическая концентрация (концентрация лекарственных средств, вызывающая прекращение жизнедеятельности бактерий туберкулеза). Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер (барьер между кровью и тканью мозга) и обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма. Выводится главным образом почками.

Показания к применению. Применяют изониазид для лечения всех форм и локализаций активного туберкулеза у взрослых и детей; он наиболее эффективен при свежих, остро протекающих процессах.

Назначают в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. При смешанной инфекции нужно одновременно с изониазидом принимать другие антибактериальные препараты: антибиотики (широкого спектра действия), сульфаниламиды, фторхинолоны (см. Офлоксацин).

Способ применения и дозы. При назначении изониазида и других препаратов - производных гидразида изоникотиновой кислоты следует учитывать, что в организме эти препараты инактивируются (полностью или частично теряют биологическую активность) с разной быстротой. Степень инактивирования определяют по содержанию активного гидразида изоникотиновой кислоты в крови и моче. Чем быстрее препарат инактивируется в крови, тем больше его требуется для обеспечения туберкулостатической концентрации в крови, поэтому больным, в организме которых происходит быстрая инактивация, дают препарат в несколько больших дозах. К "быстрым инактиваторам" относят больных, выделяющих в сутки с мочой до 10% активного изониазида по отношению к принятой дозе, а к "медленным (слабым)" - выделяющих более 10%.

Применяют изониазид внутрь, внутрикавернозно (в полость, образовавшуюся вследствие омертвления ткани), внутримышечно, внутривенно, ингаляционно.

Внутрь назначают изониазид взрослым и детям в суточной дозе 5-15 мг на 1 кг массы тела в 1 - 3 приема (после еды). Суточную дозу устанавливают индивидуально в зависимости от характера и формы заболевания, степени инактивации и переносимости. Лечение длительное.

Внутримышечно (и внутривенно) изониазид вводят при активных формах туберкулеза, если больной испытывает затруднения при приеме внутрь (заболевания желудочно-кишечного тракта, непереносимость). Взрослым и подросткам вводят 10% раствор по 5-12 мг/кг в сутки в течение 2-5 мес. Для уменьшения побочных явлений назначают пиридоксин (вит. В6), который принимают внутрь по 0,06-0,1 г (60-100 мг), одновременно с инъекцией изониазида или вводят внутримышечно по 0,1-0,125 г (100-125 мг) через 30 мин после инъекции.

Внутривенно вводят изониазид взрослым и подросткам при распространенных формах туберкулеза легких, при массивном бактериовыделении и при невозможности приема внутрь. Вводят 10% раствор по 0,01-0,015 г (10-15 мг) на 1 кг массы тела в сутки. Курс лечения - 30-150 вливаний (в зависимости от эффективности и переносимости). Для предупреждения и уменьшения побочных явлений применяют пиридоксин, а также глутаминовую кислоту. Глутаминовую кислоту принимают по 1,0-1,5 г в сутки.

При внутривенном введении изониазида больной должен после инъекции соблюдать постельный режим в течение 1-1½ ч.

Внутрикавернозно вводят 10% раствор в суточной дозе 10-15 мг/кг преимущественно взрослым при кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких (формах туберкулеза, при которых в легких образуются неспадающиеся полости) при бактериовыделении и подготовке к операции.

Ингаляционно применяют 10% раствор по 5-10 мг/кг в сутки (в 1-2 приема). Курс лечения - в течение 1-6 мес. ежедневно.

Для профилактики туберкулеза изониазид принимают только внутрь по 5-10 мг/кг в сутки в 1-2 приема; профилактический курс - 2 мес.

Побочное действие. При применении изониазида и других препаратов этого ряда (фтивазид, метазад и др.) могут наблюдаться головная боль, головокружение, тошнота, рвота, болевые ощущения в области сердца, кожные аллергические реакции. Возможны эйфория (беспричинное благодушное настроение), ухудшение сна, в редких случаях - развитие психоза, а также появление периферического неврита (воспаления периферических нервов) с возникновением атрофии мышц (уменьшения массы мышц с ослаблением их функции в результате нарушения питания мышечной ткани) и паралича конечностей. Изредка наблюдается лекарственный гепатит (воспаление печени, вызванное приемом изониазида). Очень редко при лечении изониазидом у мужчин отмечаются гинекомастия (увеличение молочных желез), у женщин - меноррагии (маточные кровотечения). У больных эпилепсией могут учащаться припадки. Обычно побочные явления проходят при уменьшении дозы или временном перерыве в приеме препарата. Для уменьшения побочных явлений, помимо пиридоксина и глутаминовой кислоты, рекомендуются растворы тиамин - внутримышечно 1 мл 5% раствора тиамин хлорида или 1 мл 6% раствора тиамин бромид (при парестезиях /чувстве онемения в конечностях/), а трифос.

Противопоказания. Эпилепсия и склонность к судорожным припадкам; ранее перенесенный полиомиелит (инфекционное заболевание головного и спинного мозга), нарушения функций печени и почек, выраженный атеросклероз. Не следует принимать изониазид в дозе свыше 10 мг/кг при беременности, легочно-сердечной недостаточности III стадии, гипертонической болезни II - III стадии, ишемической болезни сердца, распространенном атеросклерозе, заболеваниях нервной системы, бронхиальной астме, псориазе, экземе в фазе обострения, микседеме (резком угнетении функции щитовидной железы). Противопоказано внутривенное введение изониазида при флебитах (воспалении вен).

Формы выпуска. Таблетки по 0,1; 0,2 или 0,3 г; порошок; 10% раствор в ампулах по 5 мл.

Условия хранения. Список Б. Порошок - в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла; таблетки - в защищенном от света месте; ампулы - при температуре не выше +10°C. Приготовленные из порошка растворы могут храниться при температуре не выше +10 °C не более 48ч.

Изониазид также входит в состав препаратов тибинекс, трикокс

**ФТИВАЗИД ( Phthivazidum )**

Синонимы: Ваницид, Ваниллаберон, Ванизид.



**Фармакологическое действие.** Обладает высокой бактериостатической (препятствующей размножению бактерий) активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

**Показания к применению.** Туберкулез (различные формы и локализации).

**Способ применения и дозы.** Внутрь по 0,5 г 2-3 раза в день, детям из расчета 0,02-0,03-0,04 г/кг в сутки в 3 приема (но не более 1,5 г и сутки). При туберкулезной волчанке 0,25-0,3 г 3-4 раза в день; на курс лечения 40-60 г. Курс лечения повторяют 2-3 раза с месячными перерывами. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 1 г, суточная - 2 г.

**Побочное действие.** Переносится лучше, чем изониазид, но возможны те же побочные явления, что и при применении изониазида.

**Противопоказания.** Стенокардия, сердечно-сосудистая декомпенсация (недостаточное кровоснабжение органов и тканей вследствие снижения насосной функции сердца), органические заболевания центральной нервной системы, заболевания почек нетуберкулезного характера, сопровождающиеся нарушением выделительной функции

**Форма выпуска.** Порошок; таблетки в упаковках по 100 штук по 0,1 г, 0,3 г и 0,5 г.

**Условия хранения.** Список Б. В защищенном от света месте.

•этионамид ( Ethionamidum )

**Синонимы:** Тионид, Трекатор, Амидазин. Этионизина, Иридозин, Низотин, Ригеницид, Тианид, Трескати́л, Миобид и др.

**Фармакологическое действие.** Обладает противомикробной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, в том числе в отношении штаммов, устойчивых к изониазиду и стрептомицину. В настоящее время применяется редко, чаще используют близкий к нему препарат протионамид.

**Показания к применению.** Различные формы туберкулеза.

**Способ применения и дозы.** Внутрь через 30 мин после еды 1 драже или по 1 свече (и прямую кишку) по 0,25 г 3 раза в день, детям - по 0,01-0,02 г/кг (не более 0,75 г в сутки). При плохой переносимости, больным старше 60 лет и при массе тела меньше 50 кг - по 0,25 г 2 раза в день.

**Побочное действие.** Возможны тошнота, рвота, метеоризм (скопление газов в кишечнике), боли в животе, жидкий стул, ухудшение аппетита, похудание. Для устранения побочного действия назначают никотинамид (вит. РР) по 0,1 г 2-3 раза в день. Можно применять также пиридоксин (вит. В6) - 1-2 мл 5% раствора внутримышечно. Больным с пониженной кислотностью желудочного сока при приеме этионамида следует принимать кислоту хлористоводородную (соляную) разведенную или желудочный сок, а при повышенной кислотности - антацидные (понижающие кислотность желудка) средства. **Форма выпуска.** Драже по 0,25 г в упаковке по 50 штук; свечи по 0,25 г.

**Условия хранения.** Список Б. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +20 °С.

**САЛЮЗИД РАСТВОРИМЫЙ ( Saluzidum solublle )**

Синонимы: Опиниазид.

Фармакологическое действие. Обладает высокой бактериостатической (препятствующей размножению бактерий) активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

Показания к применению. Туберкулез (различные формы и локализации).

Способ применения и дозы. В виде 5% раствора подкожно, внутримышечно, внутривенно, в спинномозговой канал, в полости.

В полости вводят 5% раствор в количестве, зависящем от локализации процесса. Подкожно и внутримышечно вводят по 10мл 5% раствора (0,5 г на инъекцию); суточная доза может быть доведена до 2 г. В вену вводят медленно (1 мл в 1 мин) до 10 мл 5% раствора на инъекцию.

Препарат показан при туберкулезе бронхов; вводят 5% раствор в виде аэрозоля по 3-4 мл интратрахеально (в трахею) и по 2-3 мл интрабронхиально (в бронхи).

При туберкулезном менингите (воспалении оболочек мозга, вызванном микобактериями туберкулеза) салюзид растворимый (5% раствор) иногда вводят в спинномозговой канал в дозе 1,5-2,0 мг/кг (для больных массой 60 кг и более назначают 90-120 мг или 1,8-2,4 мл). При хорошей переносимости дозу препарата на инъекцию можно увеличить до 2,5 мг/кг. Инъекции делают ежедневно или через день в зависимости от состояния больного и фазы заболевания.

Побочное действие и противопоказания те же, что и для фтивазида и изониазида.

Форма выпуска. Порошок; 5% раствор в ампулах по 1 мл, 2 мл и 10 мл в упаковках по 10 штук.

Условия хранения. Список Б. В защищенном от света месте при температуре ниже 0 °С. Ампулу вскрывают непосредственно перед инъекцией.

МЕТАЗИД ( Methazidum )

Фармакологическое действие. Высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза.

Показания к применению. Различные формы и локализации туберкулеза.

Способ применения и дозы. Внутрь по 0,5 г 2 раза в день. Детям из расчета 0,02-0,03 г/кг в сутки (но не более 1 г/сут.) в 2-3 приема. Высшая разовая доза для взрослых внутрь - 1 г, суточная - 2г.

Побочное действие. В отдельных случаях возможны те же осложнения, что и при применении изониазида.

Противопоказания. Органические заболевания нервной системы, стенокардия, декомпенсированный порок сердца (уменьшение насосной функции сердца вследствие заболевания его клапанного аппарата), нарушение функции почек нетуберкулезного характера.

Форма выпуска. Таблетки в упаковке по 100 штук по 0,1 г, 0,3 г и 0,5 г, порошок.

Условия хранения. Список Б. В сухом месте.

## ПРОТИОНАМИД ( Protionamidum )

Синонимы: Тревентикс, Терапликс.

Фармакологическое действие. Обладает противомикробной активностью в отношении микобактерий туберкулеза. По эффективности близок к этионамиду, но лучше переносится.

Показания к применению. Различные формы туберкулеза, а также устойчивость возбудителя к другим противотуберкулезным препаратам или их непереносимость больным.

Способ применения и дозы. Внутрь по 0,25 г 2-4 раза в день.

У больных старше 60 лет и при массе тела менее 50 кг суточная доза не должна превышать 0,75 г (чаще всего по 0,25 г 2 раза в сутки). Детям назначают из расчета 10-20 мг/кг в сутки.

Побочное действие. В отдельных случаях желудочно-кишечные расстройства, головокружение, тахикардия (учащенные сердцебиения), слабость, парестезии (чувство онемения в конечностях).

Противопоказания. Беременность, заболевания почек.

Форма выпуска. Таблетки по 0,25 г в упаковке по 50 штук,

Условия хранения. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

Рифампицин- полисинтетический антибиотик, обладающий широким спектром действия. Наиболее чувствительный к нему стафилококки, а также микобактерии туберкулеза человеческого и бычьего типов. Бактериостатическое действие рифампицина в организме больного проявляется на внутриклеточно и внеклеточно расположенные микобактерии, на быстро размножающиеся и персистирующие формы. Применяется внутрь за 30 мин до еды в суточной дозе из расчета 8...10 мг/кг, но не более 0,45 гр. Быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальный уровень в крови создается через 2...3ч, но в процессе циркуляции накапливается в содержимом желчного пузыря и желчных путей. В связи с чем рифампицин противопоказан при заболеваниях печени с выраженными функциональными нарушениями. Основным механизмом туберкулостатического действия препарата является подавление синтеза ДНК, локализованный в рибосомах микобактерий. При мототерапии быстро развивается устойчивость к рифампицину, в связи с этим необходимо назначать его в сочетаниях: эффективны комбинации с изониазидом.

Этамбутол- активен в отношении микобактерии туберкулеза человеческого и бычьего типов, особенно быстро размножающейся популяции. Действует на вне- и внутриклеточно расположенные микобактерии. После приёма внутрь хорошо всасывается, создавая максимальный уровень в крови через 2...3ч. Принимается однократно внутрь после завтрака из расчёта 20...25 мг/кг в сутки, но не более 1 гр. Может вызывать понижение остроты зрения, обусловленное невритом зрительного нерва, нарушения световосприятия. Необходим ежемесячный контроль окулиста. Побочные реакции уменьшается при назначении тиамин.

Стрептомицин и его производные активны в отношении большинства грамотрицательных, некоторых грамположительных и кислотоустойчивых бактерий, в том числе и микобактерий. В клинике применяют стрептомицина сульфат, дигидрострептомицина сульфат и стрептомицин-хлоркальциевый комплекс. Стрептомицин наиболее активен в слабощелочной среде. Механизм действия стрептомицина связан с влиянием на некоторые ферментативные системы, т.е. с угнетением обменных процессов и торможением роста микроорганизмов. Выраженное влияние оказывает на быстро размножающуюся расположенную внеклеточно популяцию микобактерий. После внутримышечного введения максимальная концентрация стрептомицина в крови создаётся через 2 ч, выделение с мочой – через 10...12 ч. Детям и подросткам назначается из расчёта 15-20 мг/кг в сутки, но не более 5.5 гр детям и 7.75 подросткам. Стрептомицин и его производные обладают избирательным токсическим влиянием на VII пару черепно-мозговых нервов, в процессе лечения необходимо наблюдать за состоянием слуха. Для устранения токсико-аллергических реакций назначают десенсибилизирующие препараты и кальция пантотенат в возрастных дозировках. дигидрострептомицина сульфат, реже, чем стрептомицин сульфат, поражает вестибулярный аппарат и обладает менее выраженными аллергизирующими свойствами, но более ототоксичен. дигидро стрептомицина пантотенат (пантомицин) используется при непереносимости стрептомицина сульфата, только внутримышечно. Стрептомицин и его производные вводят внутримышечно, в аэрозолях, в виде инстилляций плевральную и брюшную полости, в бронхи, каверну, свищи, казеозные лимфатические узлы и др. Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс вводят и эндолюмбально при тяжелых формах туберкулёзного менингита.

Пасомимцин- содержит 1гр дегидрострептомицина- основания и 0.08гр ПАСК. Назначают детям с плохой переносимостью ПАСК из расчёта 15-20мг/кг в сутки, но не более 0,5, а подросткам- не более 0.75 гр.

Стрептосалюзит- стрептомициновая соль салюзиды. В 1 гр препарата содержится 406мг стрептомицина и 459мг салюзиды. Назначаются внутримышечно, интратрахеально и в ингаляциях з расчёта 15-20 мг/кг в сутки, но не более 0.5гр детям и 0.75 подросткам.

Этионамид – был синтезирован в 1952 г. солянокислая соль этионамида растворяется в воде и пригодна для внутривенного введения. Препарат более активен в кислой среде, обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулёза, устойчивых к другим препаратам. Этионамид принимают внутрь через 30...70мин после еды, в таблетках с защитным покрытием, препятствующим растворению в желудке и диспептическим нарушениям. Препарат медленно всасывается, но легко проникает в органы и ткани, суточная доза для детей определяется из расчёта 10...20 мг/кг, но не более 0.75гр. Суточную дозу повышает до оптимальной в течение 7 дней. При плохой переносимости можно назначать в свечах. Свеча, содержащая 0,5гр препарата, соответствует таблетке 0,25гр. При

пероральном и ректальном введении максимум концентрации достигается через 3...6ч, а при внутривенно- в первый же час. Внутривенно нельзя вводить этионамид в растворе ПАСК, так как он выпадает в осадок. Препарат можно вводит интратрахеально в виде эмульсии, в каверну (2% суспензия на изотоническом растворе), в плевральную полость, свищи и пр. Первичная устойчивость к препарату встречается в 4...8% случаев: его не следует назначать в месте с протионамидом, тиацетазоном, солютизоном так как наблюдается перекрестная устойчивость микобактерии. Применение этионамида внутрь противопоказан при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (раздражающее действие на слизистую), заболеваниях печени с нарушениями ее функций, тяжёлых формах сахарного диабета для уменьшения диспептических нарушений применяют соляную кислоту (перед приёмом лекарства) и обволакивающие средства, никотинамид и витамины группы В.

Протеонамид - является производным этионамида, но по активности не сколько превосходит его. Обладает лучшей всасываемостью и меньше раздражает слизистую оболочку желудка, максимальная концентрация в крови определяется через 2ч, принимается внутрь после еды через 30-60мин. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, не растворяющейся в желудке. Суточная доза для детей определяется из расчёта 10...20мг/кг, но не более 0,75гр. Не рекомендуется сочетать с этионамидом, тиацетазоном, солютизоном. Протеонамида гидрохлорид вводят внутривенно капельно и изониазидом.

Пиразинамид – амид пиразинкарбоновой кислоты, синтезирован 1952г. бактериостатический эффект препарата возрастает в кислой среде, где он воздействует как на чувствительные, так и не устойчивые к наиболее эффективном наличии зоны ацидоза во круг фагоцитированных микобактерии. Пиразинамид принимают внутрь после еды: он быстро попадает в кров, создавая максимальную концентрацию через 2...3 ч , и легко проникает в очаги казеоза. Суточная доза для детей назначается из расчёта 20...30 мг/кг в сутки, но не более 1,5гр. При интермиттирующем лечении суточная доза может увеличиваться.

Побочные реакция на пиразинамид связаны с его гепатотоксичностью и диспептическими нарушениями. Для предупреждения нарушения функции печени назначаются липотропные средства (метионин, липокаин), 5% раствор глюкозы витамины группы В. В связи со способностью пиразинамида проникать в зоны казеоза и повышением активности в кислой среде он рекомендуется для лечения процессов.

Канамицин – выпускается в виде двух солей: канамицина моносульфата для приема внутрь и канамицина сульфата для внутримышечного введения. Оказывает бактериостатическое влияние на большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и на микобактерии туберкулёза, особенно активен против размножающейся популяции. Подавляет рост микобактерии, устойчивых к стрептомицину, но более токсичен, может вызывать понижение слуха в плот до глухоты.

Канамицина сульфат детям старшего возраста и подросткам вводят медленно и глубоко в мышцу из расчёта 15...20мг/кг, но не более 0,5гр для детей и 0,75гр для подростков (ежедневно или 2...3 раза в неделю). Можно вводить в аэрозолях интратрахеально и местно. Нельзя сочетать со стрептомицином, его производными и другими ото- и нефротоксическими антибиотиками.

Циклосерин – антибиотик широкого спектра, активен в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, крупных вирусов, микобактерии, особенно человеческого и бычьего типов. Механизм действия циклосерина связан с его способностью блокировать ферменты и нарушать нормальный метаболизм клетки то приводить к потерей микобактериями кислотоустойчивости. После приёма внутрь до еды циклосерин быстро всасывается, максимально высокий уровень в крови определяется с разу 2...3, вводится медленно с мочой. Доза для детей 10...20мг/кг, но не более 0,75гр. В первые 5...7 дне доза постепенно повышается до оптимально. У детей часто возникают побочные реакции в виде головных болей сонливостью или, на оборот, возбуждения, расстройства сна то обусловлено токсическим воздействием препарата на ЦНС. Могут возникать эпилептиформные припадки, судороги, тремор, острые психозы. Устранению побочных реакций способствуют назначение глутаминовой и никотиновых кислот, витамины группы В, снижение дозы препарата. Нельзя назначать препарат одновременно с внутривенно введением 10% раствора изониазида. С осторожностью переменять при кортикостероидной терапии. Детям младшего возраста не принимается.

Флоримицин – антибиотик широкого спектра действия, но менее эффективный чем стрептомицин, и действует преимущественно, на микобактерии туберкулёза. Подавляет рост микобактерии, устойчивых к стрептомицину и канамицину, по этому клинике в начале использует стрептомицин за тем канамицин, а флоримицин при их не эффективности или непереносимости. Препарат вводится внутримышечно детям старшего возраста и подросткам из расчёта 15...20мг/кг в сутки, но не более 0,5гр детям и 0,75гр подросткам. При плохой переносимости препарат вводится 2 раза в недели, длительность курса лечения 2...4 мес. Применяется также в аэрозолях, интратрахеально и местно. Нельзя назначит флоримицин одновременно с другим ото- и нефротоксическими антибиотиками. Противопоказания к применению флоримицина те же что для стрептомицина и его производных.

ПАСК – натриевая соль парааминобензойный кислоты, которая является фактором роста микроорганизма. Воздействует на популяции быстро размножающихся вирулентных микобактерий, но очень слабо на расположенных внутриклеточно. Более эффективен при внутривенно способе лечения. Так как при приёма внутрь подвергается ацетилированию с образованием не активных продуктов метаболизма, которые выводятся с мочой в течение суток. Лучше назначит всю суточную дозу в один приём, тогда уровень свободной ПАСК в крови повышается, но перед назначением не обходимо исследовать состояние почек. Применяется энтерально через 30

мин после еды, из расчёта 150...200 мг/кг в сутки. Но не более 8-10гр, запивается молоком, 2% раствором натрия гидрокарбоната или щелочной минеральной водой. ПАСК можно вводит внутривенно капельно. В виде 3% раствора, в клизмах, а также методом электрофореза. Из побочных реакций отмечается диспепсия (тошнота, рвота, понос), дерматиты могут увеличиваться щитовидная и молочные железы. ПАСК применяется только в комбинации с другими более эффективными препаратами ( ГИНК, стрептомицин ), что препятствует образованию устойчивых штаммов и увеличивает суммарный лечебный эффект. Приём ПАСК внутрь противопоказан при заболеваниях печени, почек, желудочно-кишечного тракта, амилоидозах, нарушении водно-солевого обмена.

Бепаск представляет собой кальциевую соль парабензоиламиносалициловой кислоты. По туберкулостатической активности близок к натриевой соли ПАСК, но вызывает меньшей степени диспептические (близок к расстройствам нарушениям сердечно сосудистой деятельности), вызванные избытком в организме ионов натрия. Принимается внутрь в виде порошка или таблетках в тех же дозах, то и ПАСК.

Тибон (тиоацетазон)- порошок, нерастворимый в воде. Механизм туберкулостатического действия объясняется способностью подавлять активность диаминооксидазы и образовывать комплексные соединения с микроэлементами меди, входящими в состав микобактерий. Препарат токсичен, противопоказан при нарушении функции печени, почек заболеваниях желудочно-кишечного тракта кроветворных органов, ЦНС, аллергиях. Назначается два раза в день после еды, начиная с малых доз ( 0.5мг/кг), не более 0.05г в сутки. Не следует назначат одновременно с солютизоном, этионамидом, и протионамидом в связи с развитием перекрестной устойчивости микобактерий, а также принимать в сочетании с амидопирином, барбитуратами, сульфаниламидами, ртутными и йодистыми препаратами. Применяется крайне редко.

### ЦИПРОФЛОКСАЦИН ( Ciprofloxacinum )

Синонимы: Квинтор, Ципро, Ципробай, Арфлокс, Циплокс, Ципринол, Ципробид, Ципроран, Ципроксин, Ципрова, Ципролак, Ципролет, Ципромид, Ципропан, Ципросан, Афеноксим, Медоциприн, Цифобак, Ципроцинал, Цитерал, Цифран и др.

Фармакологическое действие. По антибактериальному спектру действия ципрофлоксацин в основном сходен с другими фторхинолонами, но он обладает относительно высокой активностью; примерно в 3-8 раз более активен, чем норфлоксацин.

Препарат эффективен при введении внутрь и парентерально (минуя пищеварительный тракт). При приеме внутрь, особенно натошак, он хорошо всасывается. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 1-2 ч после приема внутрь и через 30 мин после внутривенного введения. Период полувыведения (время за которое из организма выводится 1/2 дозы введенного препарата) - около 4 ч. Мало связывается белками плазмы.

Хорошо проникает в органы и ткани, проходит через гематоэнцефалический барьер (барьер между кровью и тканью мозга). Около 40% выделяется с мочой в неизменном виде в течение 24 ч.

Показания к применению. Показания к применению в основном такие же, как и для офлоксацина, пефлоксацина и других фторхинолонов (инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, желудочно-кишечного тракта, в том числе инфекции, вызванные сальмонеллой, шигеллой, кампилобактериями и другими возбудителями; гонококковые инфекции, менингит/воспаление оболочек мозга/, послеоперационные инфекционные осложнения, сепсис /заражение крови микробами из очага гнойного воспаления/ и другие гнойно-воспалительные процессы).

Препарат высокоэффективен при инфекциях мочевых путей; при приеме внутрь он быстро проникает в почки, длительно выделяется, оказывает бактерицидное (уничтожающее бактерии) действие на *Pseudomonas aeruginosa* (доминирующий патогенный возбудитель при осложненных инфекциях мочевых путей).

Препарат показан при лечении инфекций у онкологических больных.

Способ применения и дозы. Назначают цiproфлоксацин взрослым внутрь при неосложненных инфекциях мочевых путей по 0,125-0,5 г 2 раза в день, при осложненных инфекциях мочевых путей и инфекциях дыхательных путей - по 0,25-0,5 г 2 раза в день; в более тяжелых случаях - до 0,75 г 2 раза в день (если не проводится парентерального лечения). Курс лечения - обычно 5-15 дней.

При особо тяжелых инфекционных заболеваниях и невозможности приема таблеток внутрь начинают с внутривенного введения препарата предпочтительно в виде кратковременной инфузии (около 30 мин). Готовый раствор (во флаконах) можно вводить без разведения или развести в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. Концентрат инфузионного раствора (в ампулах по 10 мл 1% раствора) необходимо перед введением развести.

При острой гонорее и неосложненном цистите (воспалении мочевого пузыря) у женщин назначают цiproфлоксацин внутрь в разовой дозе 0,25 г и внутривенно в дозе 0,1 г.

Дозы для внутривенного введения при неосложненных инфекциях мочевых путей по 0,1 г 2 раза в день, в других случаях - по 0,2 г 2 раза в день. Если состояние больного улучшается, переходят на прием препарата внутрь.

Побочное действие и противопоказания такие же, как для офлоксацина.

Как и другие препараты этой группы, шпрофлоксацин нельзя назначать детям и подросткам с незавершенным формированием скелета (до 15 лет).

Лицам пожилого возраста дают меньшие дозы (в зависимости от тяжести заболевания).

Форма выпуска. Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25; 0,5 и 0,75 г; 0,2% раствор во флаконах для инфузий по 50 и 100 мл (100 или 200 мг); 1% раствор в ампулах по 10 мл (концентрат, подлежащий разведению).



Условия хранения. Список Б. В защищенном от света месте.

## ОФЛОКСАЦИН

( Ofloxacinum )

Синонимы: Таривид, Флобоцин, Мефлокацин, Офлозет, Оксолдин, Табрин, Визерен, Заноцин, Киролл, Санфлюкс.

Фармакологическое действие. Как и другие фторхинолоны, офлоксацин обладает широким антибактериальным спектром действия. Влияет преимущественно на грамотрицательные бактерии. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидам. Оказывает бактерицидное (уничтожающее бактерии) действие.

Эффективен при приеме внутрь. Быстро и почти полностью (свыше 95%) всасывается из желудочно-кишечного тракта, поступает в высокой концентрации в органы и ткани, а также в мокроту, слюну, желчь, кожу, ткань и секрет предстательной железы. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30-60 мин; период полувыведения (время, за которое выводится  $>1/2$  дозы препарата) - около 6-7 ч. Препарат практически не метаболизируется (не изменяется); 75-90% выводится с мочой, причем даже после однократного приема препарат обнаруживается в моче в течение 20-24 ч.

Показания к применению. Применяют офлоксацин при инфекциях дыхательных путей, уха, горла, носа, кожи, мягких тканей, остеомиелите (воспалении костного мозга и прилегающей костной ткани), инфекционных заболеваниях органов брюшной полости, почек, мочевыводящих путей, простатите (воспалении предстательной железы), инфекционных гинекологических заболеваниях, гонорее.

Имеются данные об активности офлоксацина в отношении микобактерий туберкулеза и целесообразности его применения в комплексной терапии туберкулеза.

Способ применения и дозы. Назначают взрослым внутрь. При инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей: ранах, фурункулах (гнойном воспалении волосяного мешка кожи, распространившемся на окружающие ткани), карбункулах (остром разлитом гнойно-некротическом воспалении нескольких расположенных рядом сальных желез и волосяных луковиц), флегмоне (остром, четко не отграниченном гнойном воспалении) и др.; инфекционных заболеваниях органов брюшной полости, верхних мочевых путей - по 0,2 г (1 таблетка) 2 раза в день; при инфекциях костей и суставов - по 0,2-0,4 г (1-2 таблетки) 2 раза в день; при уретрите (воспалении мочеиспускательного канала) и простатите (воспалении предстательной железы) - по 0,3-0,4 г 2 раза в день.

При тяжелых инфекциях дыхательных путей и других тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 0,3-0,4 г в день.

Принимают таблетки офлоксацина не разжевывая, с небольшим количеством воды, до или после еды.

Лечение, как и при применении других химиотерапевтических препаратов, проводят до исчезновения признаков заболевания и в последующие 2-3 дня или более. Обычно курс лечения 7-10 дней. В неосложненных случаях курс лечения может быть менее продолжительным. Нельзя принимать препарат свыше 4 нед.

Побочное действие. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях наблюдаются аллергические реакции (кожный зуд, сыпь); возможны развитие отека лица, голосовых связок; анорексия (отсутствие аппетита), боль в животе, тошнота, рвота, понос; нарушения сна, головная боль, чувство беспокойства, общее угнетение; изменения картины крови: лейкопения (снижение уровня лейкоцитов в крови), агранулоцитоз (резкое снижение числа гранулоцитов в крови), тромбоцитопения (уменьшение числа тромбоцитов в крови). В редких случаях нарушается восприятие запаха и вкуса. При применении офлоксацина, так же как и других фторхинолонов, не следует подвергаться действию ультрафиолетовых лучей из-за возможной фотосенсибилизации (повышения чувствительности к солнечному свету) кожи.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к хинолонам, эпилепсия. Нельзя назначать препарат беременным, кормящим женщинам, детям и подросткам с незавершенным формированием скелета (до 15 лет). При нарушениях функции почек сначала дают обычные дозы, а затем их уменьшают с учетом клиренса креатинина (скорости очищения крови от конечного продукта азотистого обмена - креатинина).

Не следует принимать офлоксацины одновременно с антацидными (снижающими кислотность желудка) средствами (в том числе со щелочными водами) во избежание снижения эффективности.

Форма выпуска. Таблетки по 0,2 г в упаковке по 10 штук.

Условия хранения. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

#### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

В настоящее время используется ряд комбинированных ПТП. Создание части из них обусловлено рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии туберкулеза, включающей две фазы лечения; начальную и фазу продолжения. Комбинированные ПТП представляют различные сочетания препаратов I ряда; рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола. Использование комбинированных ПТП наиболее оправданно в период амбулаторного лечения и у пациентов, которые высказывают

опасение или недоверие к приему большого числа таблеток.

При приеме комбинированных ПТП следует помнить об особенностях нежелательного действия каждого из компонентов и возможности суммирования нежелательных реакций.

комбинированные ПТП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, подагрой, сахарным диабетом, людям пожилого возраста. В процессе лечения необходим контроль за функцией печени, уровнем мочевой кислоты в плазме крови, зрением.

Таблица; Противотуберкулезные комбинированные препараты.

Рифампицин, изониазид, пиразинамид, табл. 0,12г+0,05г+0,3г НД НД внутрь. Взрослые; менее 40кг-3табл. в сутки, 40-49кг----4табл в сутки, 50-64кг----5табл в сутки; от 65кг---6табл в сутки;

В один прием за 1ч до еды Синергидное действие. Выраженный бактерицидный и «стерилизующий» эффект. Используется в 1 фазе терапии туберкулеза. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида.

Может вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия;(рифампицин)

Этамбутол, изониазид, рифампицин табл. 0,3г+0,075г+0,15г НД 3 внутрь Взрослые;

40-49 кг – 3 табл. в сутки ;

от 50 кг – 4-5 табл. в сутки;

в один приём за 1 ч до еды Синергидное действие.

Может применяться для интенсивных и длительных курсов.

Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида.

Необходим контроль зрения (этамбутол + изониазид)

Этамбутол /

изониазид /

рифампицин /

пиразинамид Табл. /

0,225 г + 0,062 г +0,12 г+0,3 г НД НД Внутрь

Взрослые: 1 табл./10 кг/сут

Макс.суточная доза – 5 табл. Синергидное действие.

Применяется в I (интенсивной) Фазе терапии туберкулеза.

Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида.

Необходим контроль зрения

Рифампицин /

0,1 г

Табл.

0,3 г+ 0,15 г НД НД Внутрь

Взрослые: 0,45-).6 г/сут (в пересчете на рифампицин ) в один прием за 1 ч до еды Синергидное действие.

Возможна суммация гепатотоксичности компонентов

Рифампицин /

изониазид /

пиридоксин Табл.

0,15 г+0,1 г+0,1 г НД НД Внутрь

Взрослые: 3-4 табл. в сутки в один прием за 1 до еды Синергидное действие изониазида и рифампицина.

Возможна суммация гепатотоксичности изониазида и рифампицина.

Пиридоксин предупреждает развитие НР

Изониазид /

этамбутол Табл.

0,15 г+0,4 г НД НД Внутрь

Взрослые 5-10 мг/кг/сут (по изониазиду) в один прием. Сочетание изониазида и этамбутола усиливает противотуберкулезный эффект и замедляет развитие устойчивости микобактерей

Изониазид /

пиразинамид Табл.

0,15 г+0,5 г НД НД Внутрь

Взрослые: 5-10 мг/кг/сут (по изониазиду) в один прием Усиление бактерицидного эффекта.