

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Кафедра: 1-Внутренних болезней, фтизиатрии и пропедевтики
внутренних болезней



Тема: ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Выполнил: Студент 4 курса леч.фак Анарбаев С.

Временем проверены три основных положения в подходе к больным туберкулёзом: химиотерапия, условия жизни пациента и длительное наблюдение за ним.

Химиотерапия - метод этиотропного лечения инфекционных болезней с помощью химических агентов - основа терапии туберкулёза. Мы остановимся на туберкулостатиках довольно подробно, поскольку информация о них постоянно обновляется. Более того, современная концепция лечения туберкулёза ориентирована на то, что фтизиатрические учреждения берут на себя больных, требующих уточнения диагноза, интенсивного лечения и хирургических вмешательств, тогда как больные с верифицированным неосложнённым туберкулёзом могут проходить лечение и находиться под наблюдением в общей лечебной сети.

Важнейшие условия проведения химиотерапии

- достоверность того факта, что пациент действительно принимает лекарства, а не выбрасывает и не продаёт их;
- качество назначенных препаратов (надёжность фирмы-производителя).

Компоненты рациональной химиотерапии

- Комплексность лечения состоит в применении не менее 4-х препаратов в начале лечения всех больных с бацилловыделением в связи с риском формирования устойчивости *M. tuberculosis*.

- Комбинированность лечения - сочетание этиотропного лечения с патогенетической, симптоматической и иммуномодулирующей терапией, коллапсотерапией, а также с назначением средств коррекции осложнений туберкулёза - бронхолитиков, гемостатических средств и т.д. Хирургические методы применяют по показаниям. Следует подчеркнуть, что комбинированному лечению особое значение придают в России и других странах СНГ, тогда как в странах Западной Европы и в США ограничиваются комплексной химиотерапией.

- Непрерывность. Перерывы в лечении при активном процессе ведут к формированию устойчивости возбудителя. Интермиттирующую методику, внедрённую в 1964-1966 гг., считают непрерывной (через день, 2-3 раза в неделю). Особенно нежелательны перерывы в лечении рифампицином.

- Длительность. Под краткосрочным курсом для больных вторичным туберкулёзом лёгких с 1972 г, подразумевают 6-месячный курс лечения. При необходимости продолжительность лечения составляет несколько лет. Лечение схемами "изониазид/рифампицин/пиразинамид" короче 6 мес. или "изониазид/рифампицин" короче 9 мес. следует считать неадекватным. Неоднозначно мнение о длительности нетрудоспособности пациента. Отечественное законодательство допускает продление больничного листа вновь выявленным пациентам до 12 мес. При обзоре зарубежных работ можно сделать вывод, что при своевременном выявлении для бацилловыделителей этот срок составляет не более 3 мес., а для пациентов без бацилловыделения и осложнений - до 3 нед.

- Индивидуальный подход. Разные препараты более эффективны в разные фазы течения болезни; необходим подбор согласно чувствительности возбудителя, переносимости лекарств больным, сопутствующей патологии и возрасту. Следует считаться с социальными факторами, искать подход к больному, не отказывать ему в лечении, если он категорически против госпитализации (важна лишь изоляция детей, беременных и кормящих женщин), необходимо развивать работу дневных стационаров, стационаров на дому, амбулаторное лечение. Известно, что при использовании 3-х препаратов и более через 2 нед. контролируемой терапии больной не представляет эпидемиологической опасности и может лечиться в амбулаторных условиях. Согласно рекомендациям ВОЗ, больных с отрицательными мазками на туберкулёз можно не госпитализировать.

- Этапность лечения. Как правило, последовательность лечения следующая: стационар (или дневной стационар) - санаторий - амбулаторное лечение - диспансерное наблюдение с противорецидивными курсами. Это обеспечивает преемственность во фтизиатрической службе. За рубежом с 1956 г. существенное место занимает амбулаторное лечение больных. Длительный отрыв от семьи, привычного окружения, соблюдение режима больницы отрицательно сказываются на моральном и социальном облике пациента, в 21% случаев приводят к распаду семьи. Большинство сравнительных исследований в Российской Федерации, выполненных в 90-е годы XX столетия, свидетельствуют о высокой эффективности амбулаторного лечения при меньшей частоте побочного действия препаратов и экономии средств. В

рекомендациях III съезда фтизиатров (1997 г.) пребывание в стационаре вновь выявленных бацилловыделителей сокращено до 3 мес., бацилловыделителей с рецидивом - до 4 мес., вновь выявленных пациентов без выделения микобактерий - до 2 мес.

- Контролируемость химиотерапии - приём препаратов в присутствии персонала (в исключительных случаях - контроль концентрации препарата в моче или преимущественно парентеральное введение). Известно, что до 50% неудач в лечении связано с недисциплинированностью пациентов. В то же время при хорошем сотрудничестве медицинских работников и пациента не следует оскорблять больного недоверием. Американские исследователи также указывают на необходимость использования этого метода (DOT - directly observed therapy).

- Три состояния микобактерий в организме. При проведении химиотерапии важно знать, что у больного туберкулёзом микобактерии находятся в трёх состояниях - метаболически активные внеклеточно расположенные, относительно неактивные внутриклеточно расположенные и локализованные в казеозных массах. Только рифампицин бактерициден во всех трёх состояниях, и схемы с этим препаратом не требуют длительных курсов, тогда как другие препараты, ориентированные на метаболически активных микобактерий, требуют длительного применения для достижения стерилизации. Изониазид и стрептомицин бактерицидны в отношении внеклеточных метаболически активных особей. В отношении внутриклеточно локализованных микобактерий изониазид и пипразинамид бактерицидны, тогда как стрептомицин неэффективен. Согласно данным клинических испытаний, пипразинамид наиболее целесообразно назначать в первые 2 мес. химиотерапии. Этамбутол - только бактериостатик.

Рекомендации Комиссии Международного союза борьбы с туберкулёзом и заболеваниями лёгких разделяют противотуберкулёзные препараты следующим образом:

- По бактерицидному действию, определяемому как способность быстро убивать большое количество активно метаболизирующих *M. tuberculosis*. Наиболее активный бактерицидный препарат - изониазид, далее следуют "рифампицин-стрептомицин-пипразинамид".

- По стерилизующему действию, т.е. способности убивать особые популяции медленно или периодически метаболизирующих и полуспящих *M. tuberculosis*. Таким стерилизующим действием обладают только рифампицин и пипразинамид. Они способны убивать *M. tuberculosis*, пережившие бактерицидное действие изониазида.

- По способности предотвращать возникновение приобретённой лекарственной устойчивости путём подавления резистентности мутантов, имеющих в любой бактериальной популяции. Здесь ведущие препараты - изониазид и рифампицин, несколько слабее стрептомицин и этамбутол, значительно слабее пипразинамид.

- По пригодности для использования в интермиттирующих схемах специфической терапии. С этой целью наиболее приемлемы изониазид, рифампицин, стрептомицин, пипразинамид, этамбутол.

Антибактериальные препараты назначают врачи всех специальностей. Эффективность применения противомикробных средств определяют следующие универсальные положения:

видоспецифичная чувствительность возбудителя, определяющая МИК (минимальная ингибирующая концентрация) препарата в тканях; её считают условной константой;

индивидуальная чувствительность или устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам; она постоянно меняется и требует контроля при посеве на среды;

переносимость препарата человеком, уязвимость тех или иных органов и систем;

путь и метод введения, доза действующего вещества и скорость его высвобождения из лекарственной формы;

степень проникновения в поражённую ткань и физиологическую жидкость;

пути и скорость выведения, особенности метаболизма и инактивации антибактериального препарата;

степень сотрудничества больного с медицинскими работниками.

Определим ряд стандартных понятий, принятых при описании антибактериальной терапии.

- Бактериостатическая активность - минимальная концентрация препарата, задерживающая рост микроорганизмов *in vitro*. Выражают в мкг/мл или ЕД/мл. Чем меньше эта величина, тем активнее препарат. В международной литературе принят термин минимальная ингибирующая концентрация (МИК).

- Бактериостатический индекс - отношение концентрации препарата в крови к его бактериостатической активности. Индекс показывает во сколько раз концентрация в крови выше минимальной бактериостатической. Высокая химиотерапевтическая активность бывает у препаратов, имеющих бактериостатический индекс больше 10.

- Минимальная бактерицидная концентрация - минимальная концентрация препарата, вызывающая гибель микроорганизмов. Во многих лабораториях обычно определяют МИК, и этот последний показатель является достаточным основанием для лечения (большинства инфекций).

Химиотерапия направлена на одного возбудителя - микобактерию туберкулёза. Важнейший фактор для выбора химиотерапии - устойчивость микобактерий к противотуберкулёзным препаратам. Пороговые значения для каждого препарата упоминались при бактериологической диагностике туберкулёза.

Классификация противотуберкулёзных препаратов

(Международный противотуберкулёзный Союз)

I. Наиболее эффективные препараты

Синтетический препарат изониазид (ГИНК)

Антибиотик рифампицин

II. Препараты умеренной эффективности

Антибиотики:

стрептомицин

канамицин

флоримицин (виомицин)

цикloserин

Синтетические препараты.

этамбутол

этионамид

протионамид

пиразинамид (тизамид)

III. Менее эффективные препараты

Синтетические препараты:

ПАСК тибон (тиоацетазон)

ГИДРАЗИД ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГИНК)

Препараты ГИНК применяют с 1952 г., хотя **изониазид** был синтезирован в Праге на 40 лет раньше. Главным из них считают изониазид (Isoniazidum), эмпирическая формула которого $C_6H_7N_3O$. Применяют также метаизид ($C_{13}H_{10}N_6O_2$), фтивазид ($C_{14}H_{13}N_3O_3$), ларусан ($C_{14}H_{13}N_3O_2$), салюзид ($C_{16}H_{15}N_3O_5$) и некоторые другие.

Фармакодинамика. Изониазид бактерициден, действует на быстро и медленно размножающиеся микобактерии, расположенные вне- и внутриклеточно. В микобактерий его концентрация в 50 раз выше, чем в окружающей среде. Абсолютно необходимое условие для поглощения изониазида микобактерией - аэриоз. Оптимум действия изониазида соответствует $pH=5,0-8,0$ при температуре 37 °C. Вероятные механизмы действия - замена никотиновой кислоты на изоникотиновую в реакциях синтеза никотинамид-аденин-динуклеотида (изо-НАД вместо НАД), повышение активности системы флавиновых ферментов с образованием перекиси водорода вместо воды; либо нарушение синтеза воска, входящего в состав клеточной стенки и определяющего кислотоустойчивость микобактерий туберкулёза. Существуют и другие гипотезы. Возможно формирование устойчивости *M. tuberculosis* к препаратам ГИНК.

Фармакокинетика. Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ, максимальной концентрации в крови достигает через 1-2 ч после приёма. При использовании терапевтических доз изониазида в крови создаётся концентрация 0,3-3,0 мкг/мл (а МИК=0,015!). Связывание ГИНК с белками составляет менее 10%. Бактериостатический индекс препарата от 10 до 100, а бактериостатическая активность составляет 0,03 мкг/мл. Период полувыведения препарата - порядка 6 ч. Изониазид проникает во все физиологические жидкости - СМЖ, плевральную, асцитическую. Концентрация изониазида в СМЖ составляет 1/3 содержания в плазме крови, однако при менингите проникновение препарата увеличивается в 2 раза.

Препараты группы ГИНК выводятся в виде метаболитов преимущественно почками (50-75% принятой дозы) в течение 24 ч.

Побочные эффекты изониазида изучены хорошо. Знать их необходимо, поскольку многим детям и молодым людям во всём мире назначают этот препарат в период виража туберкулиновых проб.

- *Токсическое поражение центральной и периферической нервной системы* (периферическая невропатия <1%, токсическая энцефалопатия, интоксикационный психоз, мышечные подёргивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, неврит зрительных нервов), вероятно поражение мотонейронов (уменьшено проведения возбуждения) с последующим снижением функции дыхательной мускулатуры. Известно также, что применение изониазида предрасполагает к миастении. Защита от этих эффектов состоит в назначении пиридоксина (1 мл 5% р-ра в/м), тиамина (1 мл 5% р-ра в/м в разное время с пиридоксином), реже - глутаминовой кислоты, седуксена. Особенно важна превентивная витаминотерапия у больных с хроническим алкоголизмом и диабетом. Периферические невропатии чаще развиваются у медленных инактиваторов ГИНК; введение в максимально отдалённое время в течение суток ГИНК и стрептомицина также снижает вероятность нейротоксического эффекта.

- *Токсический гепатит (около 1%)*. Необходимы контроль функции печени и назначение гепатопротекторов. Эксперты ВОЗ считают, что резкое увеличение содержания трансаминаз (АЛТ и АСТ) в конце курса химиотерапии не имеет

серьёзного клинического значения. Гепатотоксические реакции чаще встречаются у лиц с быстрым типом ацетилирования ГИНК.

- *Возможно раздражение ЖКТ.* Показаны препараты висмута и альмагель, однако последний резко нарушает всасывание препаратов из ЖКТ.
- *Стимуляция коры надпочечников*, приводящая к гинекомастии, дисменорее, кушингоиду, увеличению содержания сахара в крови, подъёму системного и лёгочного АД, усилению ишемии миокарда у пожилых. С лечебной целью этот эффект изониазида используют при бронхите с мучительным кашлем (в т.ч. и у детей). В то же время изониазид снижает эффективность экзогенных кортикостероидов, уменьшая их концентрацию в крови.

Формы выпуска. Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,3 г, 10% р-р для внутривенного и внутримышечного введений (25 мг/мл) в ампулах по 2 мл. Гидразид выпускают в растворе (100 мг/мл). Отпуск препаратов ГИНК без рецепта запрещён.

Дозы. Препараты ГИНК чаще принимают ежедневно, а также в интермиттирующем режиме - через день или 2 раза в неделю.

РИФАМИЦИНЫ

Рифамицины - группа антибиотиков, образуемых при биосинтезе лучистого гриба *Streptomyces mediterranei*, выделенных в 1957 г. Рифамицины (А, В, С, D и др.), полученные из культуральной жидкости продуцента, обладали разными свойствами.

Рифампицин - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, синтезированный в 1963 г., производное рифампицина SV (продукт *Streptomyces mediterranei*). Представляет кирпично-красное или оранжевое вещество с суммарной формулой $C_{43}H_{58}N_{40}O_{12}$, и молекулярной массой 822,95. Хорошо растворим в метаноле, этилацетате, хлороформе и других органических растворителях. Растворимость в воде уменьшается при щелочном pH и возрастает при кислом.

Фармакодинамика. Рифампицин подавляет активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы в чувствительной к нему бактерии. Взаимодействуя с РНК-полимеразой микроба, антибиотик не угнетает активность этого вещества у млекопитающих. Особенно сильно он действует на быстро размножающиеся, расположенные внеклеточно микроорганизмы, но активен и в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей. В очагах поражения рифампицин создаёт концентрацию, почти в 100 раз превышающую МИК для *M. tuberculosis*.

Фармакокинетика. Рифампицин хорошо всасывается из ЖКТ. При приёме вместе с пищей усваивается хуже. Если препарат принят натощак, концентрация становится максимальной через 2 ч, если после еды - через 4 ч. После абсорбции рифампицин довольно быстро накапливается в жёлчи. Через 6 ч в жёлчи оказывается почти вся принятая доза в деацетилированной форме. Метаболит рифампицина сохраняет антибактериальную активность. Рифампицин на 60-90% связывается с белком, растворяется в липидах. Большая часть несвязанного препарата не ионизирована и потому легко диффундирует в ткани, значительное количество поступает в СМЖ. Рифампицин способен накапливаться в лёгочной ткани и длительно сохранять концентрацию в кавернах (через 12 ч после приёма 0,45 г препарата его содержание в стенке каверны составляет 1,8 мкг/г). Интенсивное проникновение препарата в слюну, мочу и слезы приводит к их красному окрашиванию (возможна необратимая окраска глазных контактных линз). Максимальная концентрация в среднем составляет 10 мкг/мл (от 4 до 32 мкг/мл), время полувыведения колеблется в пределах 3-5 ч.

Побочные эффекты

- Возможно развитие *токсических гепатитов*. Фильтрация через печень и концентрация в жёлчи создают предпосылки для токсических гепатитов. Необходим регулярный биохимический контроль функции печени с определением содержания трансаминаз и исследованием обмена жёлчных пигментов. Незначительная реакция со стороны печени не служит показанием к отмене рифампицина. Известно, что этот антибиотик нарушает захват печенью и экскрецию билирубина, поэтому в первые 2-3 недели его применения концентрация в плазме как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина может увеличиваться. Известны единичные случаи лекарственного гепатита с летальным исходом. Доказана возможность лекарственной гепатопротекции при нарушениях функции печени: назначают эссенциале, карсил, легален, липотропные вещества (метионин) и т.п. При жировом гепатозе показаны ноотропил (пирацетам) и рибоксин.

- Сигнал к прекращению лечения рифампицином - *тромбоцитопения*, тесно связанная с циркулирующими антителами - иммуноглобулинами, фиксирующими комплемент на тромбоцитах в присутствии рифампицина. Также существуют описания острой гемолитической анемии, развившейся через 2-3 ч после приёма рифампицина.

- Возможны *анафилактоидные реакции, лейкопения, тромбоз глубоких вен*. К редким осложнениям при использовании рифампицина относят лейкопению, нарушения менструального цикла. Очень редко встречаются некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, нарушения зрения, герпетоидные реакции. Рифампицин относят к потенциально нефротоксичным антибиотикам. Его нефротоксичность чаще отмечали у больных, имевших длительное ограничение в приёме жидкости.

- *Гриппоподобный синдром*. При интермиттирующем назначении рифампицина возможны гриппоподобный синдром (1%), или так называемая лекарственная температура, кожный синдром (жжение и/или зуд с сыпью или без неё, чаще на лице и голове, покраснение глаз, слезотечение), абдоминальный синдром (боли, тошнота, диарея), реже встречаются респираторный синдром, ещё реже - пурпуру и почечную недостаточность. При появлении гриппоподобного синдрома рифампицин целесообразно заменить рифабутином.

- Повторное применение рифампицина после перерыва в лечении может вызвать серьёзные иммунологические реакции с повреждением почек или развитием тромбоцитопении. При приёме этого препарата после недельного перерыва был отмечен аллергический шок,

Противопоказания к назначению рифампицина: желтуха, недавно перенесённый (менее 1-го года) инфекционный гепатит, лактация, выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к рифамицинам, I триместр беременности, конец III триместра.

Формы выпуска. Выпускают в капсулах по 150 и 300 мг, таблетках в облатке по 450 и 600 мг, а также для внутривенного введения 300 мг сухого вещества с ампулой, содержащей 300 мг растворителя, 600 мг сухого вещества с 10 мл растворителя, для детей существует 2% сироп во флаконах по 50 мл (20 мг/мл). Рифампицин входит в состав комбинированных противотуберкулёзных препаратов, например рифамата (Marion Merrel Dow), содержащего 300 мг рифампицина и 150 мг изониазида.

Дозы. Рекомендуемые расчётные дозы при лечении туберкулёза 9-10 мг/кг/сут, обычно 450-600 мг/сут однократно утром за 30-60 мин до завтрака (или через 2 ч после завтрака; приём жирной пищи снижает концентрацию рифампицина в крови) ежедневно или 3 раза в неделю. Препарат используют только в комбинации с изониазидом и другими туберкулостатиками. Длительность приёма не ограничена (6-9 мес.). При почечной недостаточности доза до 600 мг не требует коррекции.

Внутривенный раствор рифампицина готовят в день инъекции. Лиофилизированный антибиотик смешивают с 10 мл стерильной воды для инъекций и полностью растворяют. Полученный раствор содержит 60 мг препарата в 1 мл и может храниться до 24 ч при комнатной температуре. Непосредственно перед инфузией раствор разводят до 100 мл (время инфузии 30 мин) или до 500 мл (время инфузии 3 ч). Эти растворы годны к использованию в течение 4 ч (позднее может начаться преципитация антибиотика).

Внутрикавернозно Фармакологическим Комитетом РФ (по данным на начало 1998 г.) разрешено введение только раствора рифогала (ICN Galenika), тогда как на рифампицин ("Ферейн") такого разрешения не получено.

Дети. Суточная доза рифампицина для новорождённых - 5-10мг/кг (на 2-3 приёма). Новорождённым необходимо вводить витамин К для предупреждения кровотечений. Детям препарат назначают из расчёта 10-20 мг/кг, но не более 600 мг/сут.

Беременность. Эксперты ВОЗ допускают применение рифампицина в комплексном 6-месячном курсе терапии туберкулёза, хотя в отечественной литературе беременность рассматривают как противопоказание (особенно I триместр и конец III триместра). В общей практике применение этого антибиотика при беременности противопоказано, его относят к категории С*, поскольку доказано его проникновение через плацентарный барьер. Концентрация рифампицина в сыворотке крови пуповины плода составляет 30% его содержания в крови беременной. Высокие дозы антибиотика обладают тератогенным эффектом. В экспериментах на крысах доказано эмбриотоксическое действие этого антибиотика. По данным Российского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, рифампицин может ускорять метастазирование опухолей. Применение рифампицина в последние недели перед родами может вызвать послеродовое кровотечение (показано превентивное применение витамина К).

СТРЕПТОМИЦИН

Стрептомицина сульфат (Streptomycinum sulfas) - антибиотик широкого спектра, продуцируемый *Actinomyces globisporus streptomycini* (griseus), белый горьковатый порошок. Его эмпирическая формула $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$. Стрептомицин открыл в 1943 г. S.A. Waksman (Селман Ваксман, Нобелевская премия 1952 г. "за открытие стрептомицина - первого эффективного противотуберкулёзного препарата"). В России исследования фармакологических свойств антибиотика были проведены в 50-60-х годах.

Микробиология. В клинических исследованиях и *in vitro* стрептомицин проявлял высокую активность против *M. tuberculosis*. Как и другие аминогликозиды, он наиболее активен в отношении грамотрицательной флоры.

Фармакодинамика. Стрептомицин - бактерицидный антибиотик, вмешивается в процессы синтеза белка бактериальной клеткой, связанные с 30S субъединицей рибосом. Хороший эффект препарат даёт в активную фазу заболевания, снимает инфильтрацию. Не показан при инкапсулированных процессах, т.к. стимулирует склерозирование тканей. Уже в 60-х годах отмечали малую эффективность стрептомицина при процессах с большими морфологическими изменениями в лёгких и большим количеством рубцовой ткани. Стрептомицин не способен проникать через клеточную стенку, через мозговые оболочки и плевру при условии, что в ткани нет воспалительных изменений. Активен в отношении быстро размножающихся микобактерий, расположенных внеклеточно, быстро проникает во внеклеточные компоненты большинства тканей и достигает бактерицидной концентрации в туберкулёзных кавернах.

Фармакокинетика. Препарат практически не всасывается из ЖКТ, поэтому его вводят в/м. Концентрация в крови становится максимальной через 1 ч после инъекции. Период полувыведения обычно составляет от 2-3 до 6 ч; он больше у новорождённых и престарелых, а также при почечной недостаточности. До 50% стрептомицина связывается с белками. Комплекс препарат-белок неактивен. Концентрация стрептомицина в сыворотке крови перед последующей инъекцией не должна превышать 4 мкг/мл. При введении терапевтических доз стрептомицина в крови создаётся концентрация 25-50 мкг/мл. Бактериостатический индекс препарата 30-40, а бактериостатическая активность - 1,0 мкг/мл. Микробиологически значимые концентрации препарата создаются практически везде, за исключением мозга. Существенное количество стрептомицина попадает в плевральную жидкость и полости в лёгких. Проникновение его в казеозные очаги невелико, малоперспективно его применение при выраженном фиброзе лёгочной ткани. В СМЖ попадает небольшое количество препарата, увеличивающееся при воспалении мозговых оболочек. До 80% стрептомицина выводится с мочой в неизменённом виде в течение 24 ч.

Побочные эффекты при введении стрептомицина отмечают в 8-27% случаев. Иногда вскоре после инъекции отмечают преходящие и не очень выраженные онемение вокруг рта и парестезии. Стрептомицин поражает VIII пару черепных нервов (*ототоксичен*), вызывает *аллергические реакции* (сыпь, лихорадку, анафилактический шок), при длительном применении угнетает иммунитет. Препарат назначают с осторожностью при почечной недостаточности. При появлении аллергических реакций (особенно в первые дни или недели приёма) препарат необходимо немедленно отменить. В дальнейшем возможна десенсибилизация. Среди аллергических реакций отмечают эксфолиативный дерматит, крапивницу, ангионевротический отёк, многоформную экссудативную эритему, макулопапулёзный дерматит, эозинофилию, сывороточную болезнь и даже органоспецифическое поражение плевры. К редким побочным реакциям относят гемолитическую и апластическую анемию, агранулоцитоз, тромбоцитопению и люпоидные (волчанкоподобные) реакции.

Стрептомицин способен влиять на паренхиматозные органы, вызывая *токсические реакции со стороны печени и почек*. Нефротоксичность отличает стрептомицин от других туберкулостатиков. При длительном применении возможны *развитие сетчатого фиброза лёгкого* и ухудшение функции внешнего дыхания. Есть данные, что при длительном введении стрептомицина в организме уменьшается содержание витаминов, особенно рибофлавина и никотиновой кислоты.

Противопоказания включают гиперчувствительность к препарату и другим аминогликозидам, поражение слухового нерва, вестибулярные нарушения, *myastenia gravis*, облитерирующий эндартериит, тяжёлую почечную недостаточность. Эксперты ВОЗ не рекомендуют назначение стрептомицина детям ввиду болезненности инъекций и риска нарушения слуха. Работникам здравоохранения, делающим инъекции стрептомицина, рекомендуют работать в защитных перчатках для предотвращения развития аллергического дерматита.

Формы выпуска. Сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 и 1 г для внутримышечного введения. Ампулы по 2,5 мл, содержащие 1 г вещества (400мг/мл). Рекомендуемый режим хранения - 2-8 0С.

Дозы. Перед назначением стрептомицина обязательны аудиометрия и оценка клубочковой фильтрации почек. Оптимальным считают внутримышечный путь введения (препарат растворяют в дистиллированной воде для инъекций, растворе хлорида натрия или новокаине), т.к. при приёме внутрь он плохо всасывается. В то же время стрептомицин можно вводить

ингаляционно и внутритрахеально (при отсутствии гиперчувствительности и аллергии!). Обычно стрептомицин назначают в/м из расчёта 15 мг/кг массы тела 1 раз/сут или (во фтизиатрии) 2-3 раза в неделю. Оптимально вводить препарат примерно в 11 ч утра. Взрослым вводят 1 г 1 раз/сут под контролем состояния слуха, лимит длительности применения 3-4 мес. в странах СНГ, до 2 мес. по критериям ВОЗ и российским стандартам лечения туберкулёза (1998). При хронической почечной недостаточности, у больных пожилого и старческого возраста суточную дозу снижают до 7,5 мг/кг. Активность вскрытого флакона препарата сохраняется в течение 48 ч при комнатной температуре и до 14 дней при хранении в холодильнике.

Дети. Детям и подросткам в странах СНГ стрептомицин назначают из расчёта 15-20 мг/кг/сут, но не более 0,5 г детям и 0,75 г подросткам. В странах Европы его не рекомендуют назначать детям до 13 лет.

Беременность. Стрептомицин относят к категории D, то есть при беременности его назначать нельзя, т.к. он проникает через плаценту и поражает почки и слуховой анализатор плода. В крови плода концентрация препарата бывает почти такой же, как и в крови беременной, Получающей стрептомицин. В экспериментах на животных при введении беременным самкам стрептомицина сульфата (250 мг/кг) возникали множественные аномалии развития плода, нарушения развития сетчатки, коры мозга, гидроцефалия, дефекты конечностей.

ЭТАМБУТОЛ

Этамбутол (Ethambutolum) - синтетическое производное 1,2-этандиамина, существующее в трёх пространственных формах; из них антимикобактериальной активностью обладает только декстра-изомер. Суммарная эмпирическая формула - $C_8H_{20}N_2N_2O_2$. С 1952г. в клинике используют этамбутола гидрохлорид.

Микробиология. Этамбутол - облигатный туберкулостатик. МИК для *M. tuberculosis* и *M. bovis* составляет 1-5 мкг/мл, эта же концентрация эффективна в отношении *M. kansasii*. *M. avium* и *M. xenopere* требуют более высокой концентрации. Перекрёстной устойчивости с этамбутолом у других туберкулостатиков не установлено. Пороговой концентрацией для определения чувствительности к этамбутолу считают 8 мкг/мл и ниже.

Фармакодинамика. Бактериостатический индекс препарата от 2 до 5, а бактериостатическая активность составляет 1-5 мкг/мл. Препарат активен только в отношении размножающихся микобактерий, расположенных вне- и внутриклеточно, тормозит развитие резистентности к другим препаратам. Его активность направлена против факторов, имеющих отношение к размножению *M. tuberculosis*, в частности - синтеза РНК. Кроме того, этот туберкулостатик образует хелаты с двухвалентными металлами. Связывая ионы магния, он способен нарушать структуры рибосом и биосинтез белка. Этамбутол быстро поглощается микобактерией, его внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает таковую в среде. Антимикобактериальный эффект в отношении *M. tuberculosis* наступает через 1-2 дня.

Фармакокинетика. Этамбутол быстро всасывается из ЖКТ, в плазме концентрация становится максимальной через 2-4 ч (2-5 мкг/мл), период полураспада в плазме составляет 3-4 ч, связывается с белком менее 10%. При приёме в терапевтических дозах в крови создаётся концентрация 10 мкг/мл. Препарат долго циркулирует в крови за счёт депонирования в эритроцитах (транспорт кислорода не нарушает). Выводится почками как в неизменённом виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%), около 20% в неизменённом виде выделяется с калом. Через 24 ч после приёма последней дозы этамбутола его концентрация в крови становится неопределяемой (при

нормальной функции почек). Эффекта кумуляции препарата не отмечено, за исключением случаев тяжёлой почечной недостаточности.

Побочные эффекты

- В начале лечения возможно усиление кашля с увеличением количества мокроты.

- При назначении этамбутола из расчёта 25 мг/кг 1 раз в месяц необходим контроль за остротой зрения и цветоощущением с фиксацией в истории болезни или амбулаторной карте. При этом проводят тщательное тестирование каждого глаза и контроль бинокулярного зрения, поскольку возможно одностороннее поражение. При приёме этамбутола отмечали ограничение полей зрения, образование скотом, цветовую слепоту на красный и зелёный цвета. При нарушениях такого рода препарат отменяют, т.к. он вызывает *дозозависимый ретробульбарный неврит зрительного нерва* (до 2% случаев). Эти явления обычно проходят после отмены этамбутола в течение 2-8 нед., но зарегистрированы случаи, когда восстановление зрения происходило в течение года, а в единичных наблюдениях было необратимым. Особенно долго восстанавливается цветовое зрение.

- 2,4% осложнений могут составлять *неврологические расстройства* - головная боль, парестезии, учащение эпилептических припадков. Преходящие диспептические расстройства отмечают в 9,5% случаев приёма препарата. При применении этамбутола возможно *обострение подагры* или развитие гиперурикемии, поскольку препарат уменьшает почечный клиренс уратов. Встречаются описания анафилактоидных реакций. С осторожностью применяют этамбутол при хронической почечной недостаточности. Иногда может развиваться неврит периферических нервов. При приёме этамбутола известны также бронхоспастические реакции, встречающиеся в 2,3% случаев.

Противопоказания к назначению этамбутола: неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, повышенная чувствительность к препарату. Не назначают этамбутол маленьким детям (обычно до 2 лет), а также во всех случаях, когда проверить состояние зрения невозможно (крайняя тяжесть состояния, психические расстройства). В некоторых руководствах европейских стран и США препарат не рекомендуют применять детям младше 13 лет.

Формы выпуска. Таблетки по 100, 200, 400, 600 и 800 мг. Дозы. Перед назначением обязательно проверяют остроту зрения, поля зрения и цветоощущение. Назначают из расчёта 15-25 мг/кг, взрослым обычно 1,2 г (3 таблетки по 0,4 г) 1 раз/сут утром после завтрака. Это положение не обязательно соблюдать, поскольку приём пищи существенно не меняет всасывания препарата. Эксперты ВОЗ рекомендуют первые 2 мес. использовать дозу 25 мг/кг, а затем - 15 мг/кг ежедневно или 40 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат применяют только при комплексной терапии (в монотерапии не используют). При почечной недостаточности необходимо снижение дозы.

Дети. Детям назначают из расчёта 15 мг/кг/сут. Безопасность препарата для детей младше 13 лет не доказана.

Беременность. Препарат не рекомендован к применению, поскольку в экспериментах на животных показана возможность его влияния на плод (энцефалопатия, патология спинного мозга и позвоночника, монофтальмия, заячья губа, расщепление нёба).

ПИРАЗИНАМИД

Пиразинамид (Pyrazinamidum) -амид пиразинкарбоновой кислоты, синтетический туберкулостатик, применяемый с 1952 г. Это белый кристаллический порошок, растворимый в воде при нагревании. Его суммарная эмпирическая формула $C_5H_5N_3O$, молекулярная масса 123,11.

Микробиология. Облигатный туберкулостатик, в больших дозах бактерициден. In vitro и in vivo было показано, что он активен только в слабокислой среде. Первичную устойчивость M. tuberculosis к этому препарату выявляют редко. При монотерапии к пипразинамиду быстро развивается устойчивость.

Фармакодинамика. Пипразинамид эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микобактерий (в отношении кислой внутриклеточной среде макрофага). Препарат хорошо проникает в инкапсулированные очаги и не утрачивает активности в кислой среде казеозных масс и очагах острого воспаления. Проникающий препарат.

Фармакокинетика. Пипразинамид быстро всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани и жидкости организма. При менингите концентрация в СМЖ сопоставима с таковой в сыворотке. Около 10% препарата связывается с белками. В плазме крови концентрация достигает пика через 2-3 ч после приёма и составляет 30-50 мкг/мл при дозировке из расчёта 20-25 мг/кг.

У пациентов с нормальными функциями почек и печени период полураспада пипразинамида составляет около 10ч. При нарушении функций этих органов период полувыведения увеличивается. Метаболизм происходит преимущественно в печени, где пипразинамид гидролизует до главного метаболита - пипразиноевой кислоты. Около 70% продуктов метаболизма в течение 24 ч выводятся с мочой, преимущественно посредством клубочковой фильтрации.

Области применения. В Европе и США пипразинамид входит в тройку основных противотуберкулёзных препаратов (с изониазидом и рифампицином) и считается особенно эффективным в течение первых 2 мес. лечения, с внедрением пипразинамида связано сокращение средней продолжительности лечения туберкулёза в США с 20 до 8 мес. Своё второе рождение он пережил в 1975-78 гг., когда был доказан его бактерицидный эффект в отношении внутриклеточно расположенных и медленно растущих микобактерий.

Побочные эффекты

- *Гиперурикемия.* Основной побочной реакцией считают гиперурикемию, сопровождающуюся артралгией (особенно плечевого сустава) и миалгией. Чаще суставной синдром возникает при ежедневном приёме, нежели при перемежающемся режиме лечения. В отличие от подагры при этом происходит поражение как крупных, так и мелких суставов. Гиперурикемия обусловлена действием основного метаболита пипразинамида - пипразинкарбоновой кислоты, подавляющей канальцевую секрецию мочевой кислоты. Симптоматическое лечение ацетилсалициловой кислотой обычно бывает достаточным, и прерывать применение пипразинамида приходится редко. Гиперурикемию также можно уменьшить назначением препаратов кортикостероидов.

- *Гепатотоксические реакции* пипразинамида не превышают 2% и зависят от дозы препарата. Ранее, при использовании доз 40-50 мг/кг, гепатит развивался часто, но при дозе 20-30 мг/кг/сут это происходит достаточно редко.

- *Разные эффекты.* Отмечали и аллергические реакции. Возможны также лекарственная лихорадка, порфирия, дизурия. У некоторых больных отмечено увеличение содержания сахара в крови, что требует осторожности при назначении препарата больным сахарным диабетом. В единичных случаях были описаны изменения периферической крови: тромбоцитопения и сидеробластическая анемия с эритроидной гиперплазией, вакуолизацией эритроцитов и повышением концентрации железа в сыворотке крови.

Противопоказания: ранее установленная гиперчувствительность к препарату, тяжёлые заболевания печени, подагра.

Формы выпуска. Таблетки по 400, 500 и 750 мг.

Дозы. Суточная доза для взрослых составляет 1,5-2,0 г, 25-30 мг/кг/сут ежедневно (50 мг/кг 3 раза в неделю или 90 мг/кг 1 раз в неделю, но не более 3 г/сут). Обычно дозу делили на 2-3 приёма, в последних рекомендациях преимущество отдается однократному приему, В базисных стандартах Минздрава РФ (1998 г.) пиразинамид принимают из расчёта 30 мг/кг через день в 10 ч утра после еды; быстрым ацетиляторам изониазида рекомендуют ежедневный приём в дозе 25 мг/кг.

Длительность приёма одновременно с другими антибактериальными препаратами 2-6 мес. и более. Для ВИЧ-инфицированных пациентов этот срок существенно больше. Для лиц старше 65 лет начальную дозу уменьшают и усиленно контролируют функции печени и почек. Препарат запрещён к отпуску без рецепта.

Дети. Назначают из расчёта 10-20 мг/кг, отмечена хорошая переносимость препарата.

Беременность. Эксперты ВОЗ допускают возможность применения пиразинамида (рекомендации для стран третьего мира). В экспериментах на животных даже при применении очень высоких доз не выявили канцерогенного действия пиразинамида. В то же время были обнаружены хромосомные aberrации в культуре лимфоцитов человека. Достоверно не доказана безопасность препарата для плода, при беременности его назначают только при крайней необходимости. В грудное молоко проникает в небольшом количестве.

Терапевтические категории больных.

При распределении больных по терапевтическим категориям учитываются:

1. Результаты бактериоскопического (не культурального!) исследования мокроты.
2. Наличие сведений о перенесенном туберкулезе в прошлом.
3. Сведения о перерывах в лечении.
4. Распространенность процесса и тяжесть заболевания.

Категория I.

Впервые выявленные, ранее не леченные больные (или леченные не более 1 месяца):

- а) легочным туберкулезом с положительным мазком мокроты;
- б) легочным туберкулезом с отрицательным мазком, но обширными паренхиматозными поражениями.
 - милиарный туберкулез;
 - инфильтративный туберкулез с площадью поражения паренхимы более 10см², по данным рентгенографии легких;
 - опухолевидная и инфильтративная формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

в) внелегочным туберкулезом с обширными поражениями и тяжелым течением процесса – туберкулезный менингит, перикардит, перитонит, туберкулез кишечника, мезентеральных лимфатических узлов, мочеполовой системы, костей и суставов, многочисленное поражение периферических лимфатических узлов, двусторонние туберкулезные плевриты, независимо от количества жидкости в плевральной полости, односторонние туберкулезные плевриты, если уровень жидкости в плевральной полости (до проведения пункции) достигает IV ребра.

Категория II (повторное лечение).

- Больные с рецидивами туберкулеза.
- Все больные, объединенные в типе «Другие».
- Часть больных, возобновивших лечение после нарушения режима (см. табл.6).

Категория III.

- Впервые выявленные ранее не леченные больные (или леченные не более 1 месяца) с ограниченными формами легочного туберкулеза с отрицательным мазком, в том числе дети и подростки с так называемыми «малыми формами» туберкулеза внутригрудных лимфоузлов при отрицательных результатах бактериоскопии мокроты.
- Впервые выявленные больные с ограниченными нетяжелыми формами внелегочного туберкулеза (кроме перечисленных в пункте «в» категории I).

Категория IV.

- Больные с положительным мазком мокроты, ранее длительно и безуспешно лечившиеся по поводу туберкулеза.
- Случаи неэффективного лечения по режиму категории II (положительный мазок мокроты к концу 9-го месяца терапии) – хронические случаи.

Лечение больных туберкулезом осуществляется в 2 этапа:

1. Начальная (интенсивная фаза).
2. Поддерживающая фаза.

Задачей лечения в интенсивной фазе является быстрое подавление размножения микобактерий туберкулеза, находящихся как вне, так и внутри макрофагов, предотвращение селекции лекарственнорезистентных штаммов. В первую фазу краткосрочных схем лечения назначают 3-4 наиболее активных противотуберкулезных препаратов в соответствующей дозировке.

Как правило, у подавляющего большинства больных к моменту завершения интенсивной фазы достигается конверсия мазка мокроты (мазок из положительного становится отрицательным).

Цель поддерживающей фазы – элиминация оставшейся части бактериальной популяции, уничтожение «дремлющих» (дормантных) и персистирующих микобактерий. В период собственно лечебной фазы краткосрочной химиотерапии назначают 2 противотуберкулезных препаратов; изониазид и рифампицин, а также другие сочетания туберкулостатиков ежедневно или 2-3 раза в неделю. Полученные к этому периоду данные о лекарственной чувствительности МБТ позволяют внести коррекцию в схему лечения.

Пневмоперитонеум (PP)

Пневмоперитонеум, примененный в дополнение к искусственному пневмотораксу, торакопластике, экстраплевральному пневмотораксу, частичной резекции легкого, усиливает действие последних, оказывая лечебный эффект на процессы, локализующиеся преимущественно в нижних отделах легкого.

Пневмоперитонеум следует считать показанным в дополнение к химиотерапии при инфильтративном и гематогенно-диссеминированном туберкулезе легких и в отдельных случаях хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза в инфильтративной фазе, расположенного в нижних долях.

Пневмоперитонеум рекомендуется накладывать при кровохарканье, не останавливаемом применением медикаментозных средств.

Противопоказанием к наложению пневмоперитонеума следует считать: цирротический туберкулез легких, хронический фиброзно-кавернозный туберкулез с обширным поражением легких, подострый и хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких с тотальным распространением процесса, казеозную пневмонию.

Пневмоперитонеум противопоказан при острых и хронических воспалительных процессах органов брюшной полости.

Для лечебного перитонеума применяют 400-500 мл на каждую инсуффляцию. Индивидуальные отклонения возможны главным образом в сторону увеличения количества вводимого газа до 600-800 мл у больных с большим объемом живота, а также при быстром всасывании газа.

Первые 3-4 инсуффляции газа производят с интервалом в 2-3 дня, последующие – через 5-7 дней. После создания отчетливо выраженного газового пузыря вдувания делают в зависимости от быстроты рассасывания газа, высоты подъема диафрагмы, эффективности пневмоперитонеума и переносимости его больным.

Хирургическое лечение туберкулеза легких

Хирургические операции на легких и на грудной клетке занимают видное место в комплексном лечении больных туберкулезом.

С введением в практику туберкулостатических препаратов, которые быстро ликвидируют инфильтративные изменения в легких, расширились показания к хирургическому лечению и повысилась эффективность этого метода.

Разработанные и применяемые в практике методы легочной хирургии разнообразны; каждый из них используется в зависимости от показаний. Необходимо помнить, что туберкулез является инфекционным заболеванием и с удалением местного очага возбудитель туберкулеза продолжает оставаться в организме, что может быть в ряде случаев причиной обострения или рецидива болезни. Этим условия хирургического лечения, главным образом предоперационной подготовки и после операционной терапии, отличается от условий лечения других заболеваний легких, например нагноительных процессов и опухолей.

В настоящее время для лечения больных туберкулезом легких применяются следующие операции: торакопластика, экстраплевральный пневмоторакс, кавернотомия, дренирование каверны, полная и частичная резекция легкого. Для лечения больных гнойным плевритом и туберкулезом легких производят плеврэктомию и плевропневмонэктомию.

Санаторно-курортное лечение

Санаторное лечение – это прежде всего лечение больных туберкулезом естественным фактором и гигиенидиетическим режимом, на фоне которых комбинированное применение антибактериальных препаратов (стрептомицин, ПАСК, фтивазид и другие), искусственного пневмоторакса и хирургических вмешательств дает хорошие результаты.

На курортах широко распространен сон больных на верандах. Летом сон больного на воздухе, в климатическом павильоне, на веранде помогает ему легче переносить высокую температуру окружающего воздуха. Зимой больной туберкулезом лежит на веранде в теплой одежде, в меховом мешке. В зависимости от того, проводит ли больной на веранде только дневной отдых или спит и ночью, различают дозированное и круглосуточное верандное лечение.

Режим больного туберкулезом

Различают следующие виды режима для больного, находящегося в лечебном учреждении (в больнице или санатории):

1. Режим полного покоя, или постельный.
2. Щадящий режим, или относительного покоя.
3. Тренирующий, режим.

В каждой из этих режимов входит определенный распорядок дня, применение водных и физических нагрузок (процедур) и принятие пищи определенного количества и качества. Отсюда и применяется широко известное название «гигиено-диетический режим».

Питание больного туберкулезом

Рацион и режим питания больного туберкулезом должны строиться с учетом распространенности процесса и степени активности его.

Химический состав суточного рациона для больного туберкулезом вне вспышки процесса должен быть следующим: белков 120-150г. (в том числе животных 70-90 г.), жиров 80-100 г. (из них животных 95-80 г, растительных 20-30 г.), углеводов 400-500 г., из них растворимых в воде (сахар, мед, варенье и др.) 80-100 г., калорийность питания 3000-3600 кал. На 1 кг веса больного в рационе предусматривается белков 2г., жиров 1,5г., углеводов 7г.

В состав пищи должны входить минеральные соли: поваренная соль (12г.), кальций, фосфор, железо, магний, а также витамины: А, В1, В6, С (аскорбиновая кислота), Д.

Необходимо употреблять в сутки до 1,5 л жидкости.

Литература

1. Перельман М. И. «Фтизиатрия», М., 2004й.
2. Инсанов А. «Туберкулез», М., 2005й.
3. Аксёнова В.А. «Туберкулёз у детей и подростков» М., 2007 й.