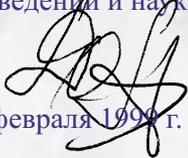


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

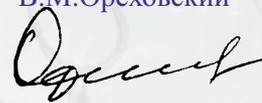
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



16 февраля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



18 февраля 1999 г.

Регистрационный № 28-9902

**ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА:
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА
И МЕТОДИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Минск 1999

Учреждение-разработчик: НИИ пульмонологии и фтизиатрии Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Авторы: д-р мед. наук Г.Л. Гуревич, канд. мед. наук В.В. Борщевский, канд. мед. наук А.В. Богомазова, С.С. Окуловская

Рецензенты: доц. П.С. Кривонос, д-р мед. наук М.Н. Ломако, д-р мед. наук, проф. В.С. Коровкин

Настоящие методические указания касаются лечебно-профилактических и эпидемиологических аспектов лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. В них комплексно рассматриваются причины формирования лекарственной устойчивости микобактерий, клинико-эпидемиологические последствия этого феномена, а также принципы мониторинга и лечения лекарственно-устойчивых и полирезистентных форм туберкулеза. Рассматриваются свойства и особенности применения резервных противотуберкулезных препаратов. Приводятся современные схемы лечения полирезистентных форм туберкулеза.

Методические указания предназначены для врачей фтизиатров, эпидемиологов, бактериологов.

Методические указания утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ	7
2. ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА	9
2.1. Бактериальные факторы резистентности МБТ	9
2.2. Клинические аспекты формирования лекарственной устойчивости	9
2.3. Группы повышенного риска развития лекарственно-устойчивого туберкулеза	12
3. КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТРУКТУРА МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА	13
4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА	17
5. ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ	20
6. СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МБТ: ПРИОРИТЕТ ПРОФИЛАКТИКИ	21
7. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ	23
7.1. Клиническая интерпретация диагноза полирезистентного туберкулеза	23
7.2. Подозрение на наличие у больного полирезистентного туберкулеза	25
8. ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ	27
9. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА	30
9.1. Препараты для лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза	30
9.2. Перекрестная резистентность	36

9.3. Классификация препаратов для лечения туберкулеза, в том числе лекарственно-устойчивых форм заболевания	37
10. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА	46
10.1. Оптимизация химиотерапевтического режима	46
10.2. Достижение максимальной эффективности используемого химиотерапевтического режима	48
10.3. Обеспечение хорошей переносимости препаратов	49
10.4. Применение патогенетической терапии	50
10.5. Использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия	51
10.6. Своевременное использование хирургических методов лечения	52
10.7. Обеспечение строгого контроля за приемом больными предписанных лекарственных препаратов и проведение с ними постоянной разъяснительной работы	53
11. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ У БОЛЬНЫХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ	54
11.1. Лечение больных с подозрением на наличие ЛУ (МЛУ) возбудителя туберкулеза к ПТП	54
11.2. Схемы химиотерапии больных с доказанной резистентностью к изониазиду или рифампицину ..	56
11.3. Схемы химиотерапии больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (т.е. с резистентностью, как минимум, к изониазиду и рифампицину).	61
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Образец таблицы регистрации лекарственной устойчивости среди больных туберкулезом	64
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	65
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Клинико-бактериологические данные о больном с подозрением на полирезистентный туберкулез	66
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Фармакологическая характеристика основных лекарственных препаратов, используемых для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза	67

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ — Всемирная Организация здравоохранения
- ГИНК — гидразид изоникотиновой кислоты
- ДОТС — перевод международной аббревиатуры DOTS Directly Observed Treatment Short-course chemotherapy: т.е. стандартизированная контролируемая химиотерапия с укороченным сроком лечения у впервые выявленных и повторнолеченных больных туберкулезом
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЛУ — лекарственная устойчивость
- ЛЧ — лекарственная чувствительность
- МБТ — микобактерии туберкулеза
- МИК — минимальная ингибирующая концентрация
- МЛУ — множественная лекарственная устойчивость (микобактерий)
- ОФТЛ — остро прогрессирующие формы туберкулеза легких
- ПЛУ — первичная лекарственная устойчивость;
- ПРТ — полирезистентный туберкулез (т.е. туберкулез с МЛУ)
- ПТП — противотуберкулезные препараты
- ФХА — фторхинолоновые антибиотики

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя туберкулеза является одним из важных условий нынешнего эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу во многих странах мира. Первые сведения о клинических случаях лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) появились в американских научных журналах в конце 60-х годов нынешнего столетия. Тогда эта устойчивость не превышала 3,5% и не вызвала большой тревоги среди медицинской общественности. Лишь через 15–20 лет сначала в Нью-Йорке, а затем и в других регионах мира стал регистрироваться рост заболеваемости лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, в том числе и с доказанным внутрибольничным путем передачи инфекции. Наличие устойчивости возбудителя туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам является новой чрезвычайной реальностью последнего десятилетия, которая диктует необходимость разработки новых противотуберкулезных препаратов, новых схем лечения, противоэпидемических мероприятий и организационных форм борьбы с туберкулезом.

Учитывая актуальность проблемы лекарственной устойчивости, Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 1996 г. подготовлены специальные «Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза», которые способствовали оптимизации работы в данном направлении во многих странах мира. Однако, до настоящего времени нет единой программы (на уровне ВОЗ) по лабораторной диагностике, выявлению групп риска, степени контагиозности, вирулентности, унификации терапевтических режимов больных с полирезистентными формами туберкулеза. Отсутствие международного консенсуса сделало необходимым создание собственных программ по вопросам лекарственной резистентности и противотуберкулезного контроля для отдельных стран и регионов с учетом национальных и местных особенностей.

В Республике Беларусь частота выявления лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза по данным противотуберкулезных учреждений, в 1997 г. колебалась в очень широком диапазоне (от 5,4 до 31,8 %), что обусловлено отсутствием стандартизованных подходов к определению и клинической интерпретации феномена лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. В республике до настоящего времени отсутствует четкая система мониторинга лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, лечения и профилактики резистентных форм туберкулеза, что сказывается на результативности и эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Деление микобактерий туберкулеза на чувствительные и устойчивые производится на основании критериев, установленных клинико-лабораторными исследованиями. Мерой или критерием чувствительности является минимальная концентрация препарата, ингибирующая рост микобактерий туберкулеза в стандартных условиях (МИК). Устойчивыми считаются микобактерии туберкулеза, которые сохраняют способность к росту при определенных концентрациях противотуберкулезных препаратов в питательной среде.

Бактериологически популяция МБТ считается резистентной, если 1 и более процент бактерий устойчивы к определенной концентрации антибактериального препарата.

К лекарственно-устойчивому (или резистентному) туберкулезу относятся случаи туберкулеза (преимущественно легочного) с выделением бактерий, резистентных к одному или более противотуберкулезным препаратам.

В соответствии с критериями ВОЗ выделяют: *монорезистентность* или лекарственную устойчивость, установленную к одному препарату, и формы *полирезистентного туберкулеза (ПРТ)* или *туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)*, к которым относят случаи резистентности к любым трем и более противотуберкулезным препаратам, либо к двум и более препаратам, если этими лекарственными средствами являются изониазид и рифампицин.

Клинически лекарственная устойчивость бывает 2-х видов: первичная и приобретенная, или вторичная резистентность.

Первичная лекарственная устойчивость (ПЛУ) обнаруживается у пациентов, которые ранее не получали противотуберкулезного лечения; эти больные инфицировались уже резистентными бактериями.

После клинического обследования, в случае, если имеется сомнение, что больной действительно не получал ранее противотуберкулезных препаратов, данный феномен обозначается как *начальная лекарственная устойчивость*. Начальная лекарственная устойчивость включает в себя, таким образом, первичную лекарственную устойчивость и устойчивость невыясненного происхождения.

Приобретенная или вторичная лекарственная устойчивость регистрируется у больных туберкулезом, которые получали ранее лечение от туберкулеза. Клинически вторичная ЛУ развивается, когда резистентные туберкулезные бактерии преобладают над лекарственно-чувствительными МБТ.

В литературе описываются варианты *смешанной устойчивости* — первичной и приобретенной. Чаще всего она возникает при длительно не леченном туберкулезе у больных, инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.

2. ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

2.1. Бактериальные факторы резистентности МБТ

Микобактерии туберкулеза могут становиться резистентными к антибактериальным препаратам вследствие спонтанных и постоянно наблюдаемых мутаций, происходящих в бактериальной хромосоме.

Средняя вероятная частота мутаций, приводящих к возникновению устойчивости для изониазида составляет $2,56 \times 10^{-8}$, для рифампицина — $2,25 \times 10^{-10}$, для этамбутола — $1,0 \times 10^{-7}$, для стрептомицина — $2,95 \times 10^{-8}$. Обычное соотношение устойчивых и чувствительных бактерий для неселектированной популяции, таким образом, составляет для изониазида и стрептомицина — $1:10^6$, $1:10^5$ для этамбутола и $1:10^8$ для рифампицина. Следовательно, спонтанное возникновение мутантного фенотипа, устойчивого, например, к изониазиду и стрептомицину, возможно для одной из приблизительно 10^{14} микобактерий; к изониазиду, стрептомицину и рифампицину — для одной из 10^{22} микобактерий. Поскольку каверна содержит от 10^7 до 10^9 микобактерий, можно предполагать, что в популяции присутствует небольшое число микобактерий, устойчивых к каждому из противотуберкулезных препаратов, но крайне маловероятно наличие там бактерий изначально резистентных к нескольким препаратам.

2.2. Клинические аспекты формирования лекарственной устойчивости

Клинически лекарственно-устойчивый туберкулез может проявляться только тогда, когда количество лекарственно-устойчивых бактерий превалирует над лекарственно-чувствительными в результате быстрого размножения резистентных бактерий при неадекватной терапии.

Селекция лекарственно-устойчивых мутантов обычно наблюдается на ранних этапах лечения (тем раньше, чем больше была начальная пропорция резистентных бактерий). Несколько спонтанных мутаций не могут вызвать селекцию устойчивого штамма, но когда они накладываются на неадекватные и неполноценные режимы лечения, то эти мутанты становятся полностью резистентными. В этом случае большая часть чувствительных штаммов исчезает, в результате чего уменьшается количество бактерий в мокроте. Клинически это сопровождается улучшением состояния больного. В тоже время малые количества резистентных мутантных бактерий начинают интенсивно размножаться. После определенного периода (от недели до месяца) чувствительные бактерии полностью замещаются устойчивыми и клинически проявляется лекарственная устойчивость.

Таким же образом большая популяция резистентных мутантных бактерий в результате дополнительных мутаций может превратиться в мутанты, устойчивые к нескольким противотуберкулезным препаратам. Если только 1 препарат будет добавлен к схеме лечения, то будет происходить селекция устойчивости к данному препарату. В конечном итоге этот механизм последовательной селекции устойчивости к новым противотуберкулезным препаратам приводит к множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.

Следовательно, полирезистентный туберкулез является не природным явлением, а ятрогенным заболеванием, вызванным селективным воздействием неадекватной терапии.

Теоретически, исходя из вышеизложенного, первичная лекарственная устойчивость к нескольким препаратам встречается достаточно редко (1 на 100 миллионов микробных клеток). Чаще случаи полирезистентности МБТ связаны с приобретенной ЛУ. Ее появление является следствием ряда медицинских и организационных ошибок. Наиболее часто имеют место следующие ошибки и недостатки в курации больных туберкулезом.

Ошибки в проведении химиотерапии:

1. Отсутствие лечения или позднее назначение химиопрепаратов.

2. Назначение неадекватных режимов химиотерапии:

– длительное назначение монотерапии (например, при ошибочном проведении курса химиопрофилактики изониазидом или при лечении больных рифампицином или стрептомицином в связи с неспецифическими заболеваниями при наличии у них невыявленного активного туберкулезного процесса, требующего назначения полихимиотерапии);

– применение только двух или трех препаратов в начальной фазе лечения больных с впервые установленным диагнозом бациллярного туберкулеза и с начальной резистентностью к изониазиду;

– добавление только одного препарата в случаях неудачи в лечении и обострении специфического процесса, что равносильно монотерапии и также способствует селекции еще более полирезистентных бактерий.

Недостатки в обеспечении лекарственными препаратами:

– отсутствие того или иного препарата, особенно из числа основных, или перерывы в их обеспечении;

– использование лекарственных препаратов с истекшим сроком годности или недоказанной биологической активностью.

Ошибки в проведении лечения конкретных больных. В этом плане имеют значение:

– недостаточная информированность больного о вреде монотерапии, перерывов в лечении и о необходимости строгого соблюдения предписанного режима химиотерапии;

– недостаточный контроль за приемом лекарств.

Установлено, что при приеме одного противотуберкулезного препарата или лечении неподходящей комбинацией ПТП резистентность может развиваться уже через 2–3 недели от начала химиотерапии.

2.3. Группы повышенного риска развития лекарственно-устойчивого туберкулеза

Для развития лекарственной устойчивости важно общее количество жизнеспособных МБТ в организме. Особенно оно велико при наличии полостных образований в легких, что увеличивает при этих формах заболевания риск развития ЛУ. Меньший риск имеет место при внелегочном туберкулезе.

К группам повышенного риска развития лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза относятся:

1. Лица, лечившиеся ранее противотуберкулезными препаратами, причем, вероятность увеличивается:

- с увеличением продолжительности лечения;
- при неадекватном режиме химиотерапии, неправильном приеме противотуберкулезных препаратов или перерывах в курсе лечения.

2. Больные туберкулезом, у которых сохраняется бактериовыделение (по данным бактериоскопии или культурального исследования) после 3-х месяцев проведения противотуберкулезного лечения.

3. Больные туберкулезом с остро прогрессирующим течением заболевания, а также с большим количеством полостей распада.

4. Больные туберкулезом с симптомами мальабсорбции (недостаточного всасывания), а также после гастрэктомии или удалении части кишечника.

5. Заболевшие туберкулезом лица, находившиеся ранее в контакте с больными лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Доказана тесная корреляция продолжительности контакта и вероятности развития резистентных форм заболевания.

6. ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом.

Это связано:

– с большим риском заражения первичным лекарственно-устойчивым туберкулезом (при прогрессивном истощении и дисфункции CD4+ клеток);

– с нарушением всасывания противотуберкулезных препаратов в желудочно-кишечном тракте;

– с возможным взаимодействием противотуберкулезных препаратов с другими лекарственными средствами, используемыми в терапии СПИДа, в частности с кетоконазолом, который способен полностью инактивировать изониазид и рифампицин при совместном приеме.

Многие исследователи отмечают особую контагиозность и, как правило, остро прогрессирующее течение заболевания у данной категории больных туберкулезом.

7. Мигранты из регионов с высоким уровнем лекарственно-устойчивого туберкулеза, а также социально-дезадаптированные лица.

3. КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТРУКТУРА МОНО- И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Проведенный анализ контингентов больных туберкулезом с наличием лекарственной устойчивости показывает, что среди них преобладают лица с полирезистентностью (63,1% среди больных с первичной ЛУ и 68,9% — среди пациентов с приобретенной ЛУ).

При наличии у больного лекарственной устойчивости к одному препарату не выявлено существенных отличий в клинических проявлениях заболевания и его течении. При подборе адекватной комбинации противотуберкулезных препаратов эффективность лечения существенно не падает в сравнении с контингентами больных, выделяющих лекарственно-чувствительные МБТ. Структура монорезистентности (по данным проведенных научных исследований в 1997 г.) представлена на рисунке 1. Графические данные демонстрируют, что наиболее часто встречается одиночная лекарственная устойчивость к стрептомицину (в 54%), к тубазиду (в 23%), а к рифампицину регистрируется лишь в 6% случаев.

При наличии у больного множественной лекарственной устойчивости выявлены существенные особенности бактериовыделения, клинических проявлений и течения заболевания:

- наиболее важным клиническим аспектом лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза является её влияние на эффективность лечения заболевания, которая (при использовании только основных противотуберкулезных препаратов) не превышает 22 – 29%;
- 80–84% больных с МЛУ имеют (или могут иметь в перспективе) остро прогрессирующее течение заболевания;
- 86,8 % больных с полирезистентностью к ПТП составляют пациенты с распространенными формами туберкулеза органов дыхания;
- микобактерии туберкулеза, выделенные у больных с МЛУ имеют в 1,3 раза большую вирулентность (*in vivo*), чем лекарственно-чувствительные бактерии;
- штаммы с МЛУ растут медленнее (в 1,25–1,4 раза), чем монорезистентные штаммы, а также МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью;
- массивность бактериовыделения у больных с полирезистентностью значительно увеличивается;

– больные с МЛУ имеют более выраженные нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

Установлено, что степень устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (т.е. минимальная ингибирующая концентрация антибиотика) при первичной резистентности обычно ниже, чем при приобретенной ЛУ. Поэтому эффективность лечения пациентов с ПЛУ обычно выше, чем с приобретенной ЛУ.

В структуре полирезистентности (в сравнении с монорезистентностью) возрастает частота выявления лекарственной устойчивости к рифампицину (до 21%) и уменьшается (до 23%)— к стрептомицину. Резистентность к изониазиду остается на уровне 23% (см. рис. 1).

Монорезистентный туберкулез



Полирезистентный туберкулез



Рис. 1. Структура лекарственной устойчивости туберкулеза органов дыхания

Таким образом, клиническое значение выявления больных туберкулезом с МЛУ заключается в том, что данная категория больных характеризуется большой распространенностью процесса, прогрессирующим течением заболевания, иммунодефицитом и отсутствием эффекта от проводимой стандартной химиотерапии.

4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза представляет не только клиническую, но и эпидемиологическую проблему.

Больные резистентными формами туберкулеза эпидемиологически более опасны из-за высокой вирулентности, большей длительности бактериовыделения, и, соответственно, большей возможности к передаче инфекции. В силу вышесказанного, полирезистентные штаммы МБТ явились причиной вспышек туберкулеза в ряде больниц и тюрем в США и Франции. Большинство этих вспышек характеризуется быстрым прогрессированием процесса и исключительно высокой смертностью. Многими авторами отмечается высокий уровень контагиозности больных с полирезистентным туберкулезом не только для иммунокомпроментированных лиц, но и для здорового медицинского персонала.

Таким образом, эпидемиологическое значение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью и, особенно, с полирезистентностью заключается прежде всего в том, что они представляют собой наиболее опасный источник туберкулезной инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности от туберкулеза.

Приобретенная лекарственная устойчивость отражает адекватность и эффективность проведения химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. Поэтому удельный вес таких больных может составлять от 50 до 80% от всех предварительно леченных больных в странах или на территориях, где используются нестандартные или неполноценные режимы противотуберкулезной химиотерапии. Напротив, проведенный экспертами ВОЗ анализ выполнения национальных программ по контролю над туберкулезом в ряде стран показал, что при успешном использовании стратегии ДOTS в течение нескольких лет удельный вес вторичной ЛУ уменьшается и составляет 10–20%. При этом показатель МЛУ не превышал 4–10% .

Уровень первичной бактериальной резистентности является отражением и находится в линейной зависимости от уровня приобретенной ЛУ среди населения. Чем больше больных, которые экскретируют резистентные бациллы в процессе и после лечения, тем больше риск передачи устойчивых бактерий здоровым людям и появления новых случаев первичной резистентности. Поэтому *показатель первичной лекарственной устойчивости с эпидемиологических позиций отражает не только общую ситуацию с выявлением и лечением туберкулеза, но и степень изоляции бактериовыделителей, то есть и санитарно-гигиенические аспекты противотуберкулезной работы.*

Частота обнаружения ПЛУ у впервые выявленных больных обычно ниже, чем частота выявления приобретенной резистентности. При правильном проведении противотуберкулезных мероприятий в течении нескольких лет, внедрении стратегии ДOTS уровень первичной резистентности обычно составляет 5% и менее. На территориях с неадекватной методикой проведения химиотерапии и химиопрофилактики данный показатель по данным ВОЗ может превышать 15%.

Полирезистентный туберкулез у впервые выявленных больных возникает в обстановке, когда противотуберкулезное лечение назначается неправильно в течении нескольких лет. При правильном проведении химиотерапии в регионе, профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции частота выявления первичного полирезистентного туберкулеза не должна превышать 1%.

Соотношение случаев вторичного к первичному лекарственно-устойчивому туберкулезу важно для получения информации о сравнительной роли или вкладе в проблему резистентности в том или ином регионе: неадекватной терапии или передачи инфекции.

С учетом изложенного, тест определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам ВОЗ рекомендует использовать не только как инструмент мониторинга бактериальной резистентности у впервые выявленных больных, но и как критерий эффективности выполнения национальной программы по контролю над туберкулезом. В настоящий период, в соответствии с этими рекомендациями, уровни первичной ЛУ 5% и ниже, приобретенной ЛУ до 15–20% и МЛУ (у впервые выявленных пациентов) до 1% свидетельствуют о правильной стратегии в использовании режимов химиотерапии и об успешном выполнении противотуберкулезных мероприятий.

5. ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ

Значение проблемы резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам как в клиническом, так и в эпидемиологическом отношении обуславливает необходимость тщательного мониторинга показателей первичной и приобретенной ЛУ, а также их соотношения в каждом районе, области и в целом по республике.

Регистрацию случаев выявления больных с лекарственной устойчивостью по каждому району и области необходимо проводить по специальной форме (см. Приложение 1).

Особого внимания заслуживают случаи регистрации первичного и вторичного полирезистентного туберкулеза. Эти случаи всегда являются следствием медицинских или организационных ошибок. Поэтому каждый случай требует такого же детального разбора и анализа в специализированных противотуберкулезных учреждениях, как и случаи выявления запущенных форм туберкулеза. Необходимо составить *«протокол выявления больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ»* (см. Приложение 2) и обсудить каждого больного на заседании лечебно-консультативной комиссии или врачебной конференции. При анализе случаев выявления больных с полирезистентным туберкулезом необходимо выяснить причину возникновения МЛУ, обратив внимание на наличие у больного факторов риска (см. раздел 2, 3) и методику проводимого лечения.

Амбулаторные карты и стационарные истории болезни больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза необходимо маркировать символом МЛУ и специальной цветной меткой.

6. СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МБТ: ПРИОРИТЕТ ПРОФИЛАКТИКИ

Основными направлениями борьбы с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза являются:

1. Лечение больных с установленной лекарственной устойчивостью МБТ.
2. Предупреждение развития первичной и вторичной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.

Лечение больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза (особенно с МЛУ) представляет достаточно сложную и дорогостоящую задачу. Стоимость полного курса лечения одного больного с полirezистентностью, по данным ВОЗ, составляет в индустриальных странах — \$ 250000, тогда как курс традиционной терапии всего \$ 2000. Поэтому, в условиях недостаточных финансовых ресурсов, несмотря на высокий удельный вес больных с ЛУ и даже с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, *приоритетной задачей все же является не лечение, а предупреждение возникновения новых случаев полirezистентного туберкулеза.*

Развитие лекарственной устойчивости МБТ предупреждается назначением 2-х и более препаратов. Применение комбинированного лечения (или полихимиотерапии) особенно важно в начальной стадии лечения, когда бактериальная популяция наиболее велика.

Основными принципами профилактики появления лекарственно-резистентных форм заболевания являются:

- раннее выявление всех бактериовыделителей;
- проведение адекватной стандартизованной и контролируемой химиотерапии всем впервые выявленным больным (в соответствии с приказом МЗ РБ № 266 от 06.12.1996 г.);
- наличие в противотуберкулезных учреждениях необходимых ПТП;

- проведение разъяснительной работы с пациентами о недопустимости прерывания основного курса лечения;
- своевременное обнаружение и изоляция от остальных контингентов всех больных с лекарственной устойчивостью МБТ.

Только тщательное соблюдение этих принципов позволит обеспечить снижение уровня распространенности лекарственной устойчивости МБТ и, в конечном итоге, обеспечивать успешное выполнение программы по борьбе с туберкулезом.

7. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

7.1. Клиническая интерпретация диагноза полирезистентного туберкулеза

Наличие у больного полирезистентного туберкулеза или туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя является не столько лабораторным сколько клинико-лабораторным диагнозом. Он устанавливается при обязательном наличии двух факторов:

- 1) лабораторных данных об устойчивости штамма МБТ (как минимум) к изониазиду и рифампицину;
- 2) продолжающемся выделении МБТ после проведенного полноценного курса полихимиотерапии с использованием стандартного режима, рекомендуемого для данной категории больных (в соответствии с приказом МЗ РБ № 266 от 06.12.98 г.).

Достоверность каждого из этих факторов не является абсолютной, то есть в определенном проценте случаев они могут не соответствовать истинному положению вещей.

Касаясь *лабораторных аспектов выявления ПРТ*, необходимо учитывать:

- вероятность лабораторной ошибки вследствие невнимательности персонала (в 3–8%);
- низкую информативность используемых методов выявления бактериальной резистентности, особенно при использовании твердых питательных сред;
- возможное отсутствие корреляции лекарственной устойчивости к отдельным ПТП между МБТ в мокроте и в очаге туберкулезного воспаления.

Не следует принимать во внимание результаты теста на лекарственную чувствительность без критического осмысления. Необходимо сопоставить лабораторные данные о лекарственной устойчивости с динамикой клинической картины болезни, особенно с характером бактериовыделения. Если между ними нет корреляции, необходимо обсудить это с бактериологами и при возможности повторить тест. Врач-фтизиатр может пренебречь результатом одного или даже серии анализов на лекарственную чувствительность, если они не сопоставимы с клиническими результатами предшествующего лечения.

Клиническими критериями неудачи в лечении являются:

1. Отсутствие конверсии мокроты (бактериоскопического и/или культурального) после 3-х месяцев полноценной полихимиотерапии.
2. Отсутствие рентгенологической динамики или прогрессирование процесса в легких после 3-х месяцев полноценной полихимиотерапии.
3. Так называемый феномен «fall and rise» (снижения и подъема), когда в начале лечения происходит резкое уменьшение или прекращение бактериовыделения, а затем, через 1–2 мес. МБТ вновь начинают обнаруживаться в мокроте.

Однако, при трактовке отсутствия клинико-рентгенологической динамики и прекращения бактериовыделения в процессе длительного лечения больного *необходимо исключить следующие случаи и возможности:*

- недобросовестный прием больным назначенных ему противотуберкулезных препаратов или их непереносимости;
- сопутствующую легочную патологию (пневмонию, эмболию легочных сосудов, опухолевый процесс), вызывающую рентгенологическое ухудшение;

– случаи несоответствия между результатами культурального и бактериоскопического исследований, когда у больного с распространенным деструктивным туберкулезом легких уже нет роста культуры МБТ, но в течение нескольких месяцев продолжают бактериоскопически обнаруживаться «нежизнеспособные» кислотоустойчивые бактерии.

Обратную диссоциацию между результатами культурального исследования и бактериоскопией, когда у больного достигнута негативация мазков мокроты, но удается выделить культуру МБТ следует трактовать как этап в излечении больного.

Таким образом, только после твердой уверенности в неэффективности проводимого лечения можно говорить о наличии у данного конкретного больного бактериологически доказанной или «скрытой» лекарственной устойчивости МБТ.

7.2. Подозрение на наличие у больного полирезистентного туберкулеза

Процесс диагностики лекарственной устойчивости МБТ является достаточно длительным. Он начинается с момента постановки диагноза туберкулеза и продолжается более 8 недель пока лаборатория даст результаты теста на лекарственную чувствительность. Однако еще до этого момента врач, на основании клинических данных, может заподозрить у больного ПРТ.

Подозрение о наличии у больного туберкулезом легких МЛУ основывается на следующих фактах:

- 1) пациент лечился ранее от туберкулеза;
- 2) больной из группы риска по лекарственной устойчивости МБТ (см. раздел 2.3);
- 3) у больного не наступает клинического улучшения на фоне лечения (не исчезают симптомы интоксикации, не снижается температура тела и т.д.);
- 4) после непродолжительной негативации мокроты в ней вновь появляются МБТ.

В рекомендациях ВОЗ по лечению резистентных форм туберкулеза указывается на необходимость, в этом плане, тщательного учета всех данных о предыдущем лечении больного и его эффективности. Для обобщения информации о больном предлагается специальная таблица, которую можно использовать как в истории болезни, так и в амбулаторной карте пациента (см. Приложение 3).

Безусловно, подозрения на лекарственную устойчивость требуют своего лабораторного подтверждения. Однако в отдельных случаях (особенно у ВИЧ-инфицированных больных, при предыдущем длительном неэффективном лечении) клиницист может скорректировать химиотерапевтический режим, не дожидаясь результата теста на лекарственную чувствительность или результатов повторных бактериологических исследований мокроты.

8. ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Лечение больных с полирезистентными формами туберкулеза представляет серьезную медицинскую и экономическую проблемы. Для их решения необходима поддержка со стороны государства, а также выполнение определенного комплекса медицинских, эпидемиологических и организационных технологий.

1. Лечение пациентов с лекарственной устойчивостью (особенно с полирезистентностью) осуществляется с использованием резервных препаратов или так называемых препаратов «второй линии». Как известно, к основным или эссенциальным противотуберкулезным препаратам относятся: рифампицин, изониазид, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол. В качестве резервных противотуберкулезных препаратов ВОЗ предлагает использовать прежде всего рифабутин (микобутин), антибиотики фторхинолонового ряда (ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), резервные аминогликозиды (канамицин, амикацин), близкий к ним по свойствам антибиотик капреомицин, а также хорошо известные во фтизиатрической практике тиамиды (этионамид, протионамид), циклосерин, тиацетазон и даже ПАСК. В последние годы показана возможность использования в этом качестве и некоторых других лекарственных средств (см. раздел 9). Многие из этих резервных препаратов являются более дорогими, токсичными и менее эффективными, чем стандартные противотуберкулезные средства. Тем не менее, их использование является единственным выходом в данной ситуации.

2. Лечение больных с полирезистентными формами туберкулеза органов дыхания лучше проводить в специализированных отделениях или центрах с целью:

- концентрации медикаментозных и финансовых ресурсов для проведения адекватного лечения (этиотропного, патогенетического и хирургического) и бактериологической диагностики;

- концентрации опытных и подготовленных медицинских кадров;

- предупреждения внутрибольничного распространения полирезистентных штаммов МБТ;

3. После достижения начальных результатов лечения (прекращения бактериовыделения или значительного уменьшения его интенсивности; прекращения прогрессирования, т.е. стабилизации процесса в легких) лечение можно продолжать в других организационных формах (в условиях дневного стационара или амбулаторно), но при условии соблюдения назначенного химиотерапевтического режима и возможности контролировать прием ПТП.

4. Лечение больных туберкулезом с МЛУ необходимо проводить в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению данной категории больных, т.е. длительно и несколькими препаратами, к которым у больного сохранена чувствительность МБТ. В связи с этим в специализированных отделениях и диспансерах должны быть в наличии (и в достаточных количествах) не менее двух резервных противотуберкулезных препаратов, так как назначение только одного нового препарата при ПРТ является недопустимым (см. в разделе 2.2 «Ошибки в проведении химиотерапии»).

5. Резервные противотуберкулезные препараты не должны быть доступны для свободной продажи и не использоваться для лечения нетуберкулезных заболеваний в других лечебных учреждениях, чтобы предупредить развитие к ним лекарственной устойчивости у широкой прослойки населения.

6. В процессе лечения необходимо регулярно (ежемесячно) осуществлять мониторинг бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к ПТП, в том числе и к назначаемым препаратам резервной группы. Качество определения ЛЧ должно отвечать международным стандартам и регулярно контролироваться.

7. Прием адекватной комбинации препаратов у больных с ПРТ должен проводиться, как правило, в течение длительного периода времени (до 18–24 мес.), что требует координации усилий медицинских работников и преемственности на всех этапах оказания медицинской помощи (стационарном, амбулаторном и санаторном).

8. В связи с длительностью лечения очень важным фактором его эффективности является установление контакта с больным и его родственниками, проведение постоянной разъяснительной работы с ними о необходимости строго соблюдать предписанный режим химиотерапии. Весь период лечения больной должен получать четкую информацию и психологическую поддержку со стороны медицинских работников.

9. На всех этапах лечения необходимо обеспечить контролируемый прием химиопрепаратов.

9. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

9.1. Препараты для лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза

Для лечения больных с полирезистентностью возбудителя туберкулеза используются лекарственные препараты, которые условно можно отнести к трем основным группам:

- 1) основные противотуберкулезные препараты;
- 2) резервные препараты или противотуберкулезные препараты «второй линии», которые в свою очередь можно разделить на:
 - давно известные ПТП с доказанной клинической эффективностью;
 - новые резервные препараты с потенциальной микобактериальной активностью, но мало изученной клинической эффективностью.

Основные противотуберкулезные препараты

Изониазид

Препарат, как правило, исключается из схемы лечения больных с ПРТ. Однако, в случае отсутствия необходимого количества резервных ПТП или их непереносимости, данный препарат рекомендуется включать в схему лечения больных с ПРТ в дозе не менее 15 мг/кг массы по следующим соображениям:

- в связи с возможностью сохранения подавляющего эффекта на отдельные популяции возбудителя;
- вследствие способности изониазида в высокой степени препятствовать возникновению ЛУ к другим противотуберкулезным препаратам.

Пиразинамид

Резистентность к пиразинамиду развивается достаточно редко и в тоже время ее трудно определить с помощью обычных тестов на чувствительность бактерий к антибиотикам. Поскольку пиразинамид оказывает бактерицидный эффект в кислой среде (в том числе внутри макрофагов), оправданным является применение его в комбинации со стрептомицином или другими аминогликозидами (активных в отношении быстроразмножающихся бактерий вне клеток) для достижения максимального бактерицидного эффекта на все популяции возбудителя (расположенного вне- и внутриклеточно).

Стрептомицин

Использование стрептомицина для лечения ПРТ возможно только при чувствительности к нему возбудителя и при неиспользовании его на предыдущих этапах лечения больного. Длительность внутримышечного введения препарата не должна превышать 2-х месяцев.

Этамбутол

Использование этамбутола возможно только при сохранении чувствительности к нему возбудителя и в сочетании с резервными препаратами. Применение этамбутола также способствует предупреждению или уменьшению уровня резистентности к другим ПТП.

Резервные противотуберкулезные препараты

а) Апробированные в клинической практике ПТП «второй линии»

Резервные аминогликозиды

В случае выявления лекарственной устойчивости к стрептомицину в качестве бактерицидных агентов для уничтожения быстро размножающихся бактерий можно использовать один из следующих препаратов: канамицин, амикацин или капреомицин.

Канамицин является дешевым препаратом, однако в связи с его широким использованием в клинической практике для лечения многих нетуберкулезных воспалительных заболеваний уровень ПЛУ к нему достаточно высок.

Амикацин обладает более широким спектром антибактериальной активности и значительно меньшей токсичностью (в сравнении со стрептомицином и канамицином), а также характеризуется более медленным (в сопоставлении с другими аминогликозидами) развитием к нему лекарственной резистентности.

Капреомицин является очень дорогим препаратом, способным, однако, воздействовать бактерицидно на МБТ, устойчивые к другим аминогликозидам.

Рифабутин

Рифабутин (Микобутин) является новым производным рифампицина. Обоснованность его применения у больных с полирезистентным туберкулезом связана со способностью препарата воздействовать на 25–40% штаммов МБТ, устойчивых к рифампицину. По своим фармакологическим и фармакокинетическим параметрам значительно эффективнее рифампицина (см. Приложение 4).

Тиоамиды

К классу тиоамидов относятся *этионамид* и *протионамид* — два бактерицидных препарата, близких по антибактериальной активности, характеру побочных реакций и обладающих полной перекрестной лекарственной устойчивостью по отношению к друг другу. Протионамид обычно лучше переносится больными. По химической структуре похожи на тиацетазон.

Антибиотики фторхинолонового ряда

Указанные антибиотики, обладают бактерицидным действием в отношении МБТ. Поскольку этот эффект недостаточно велик, их применяют в сочетании с другими ПТП. Все фторхинолоны обладают полной перекрестной ЛУ между собой, но не с другими классами ПТП. Действуют на МБТ внутри макрофагов. Наиболее часто для лечения туберкулеза используются следующие препараты этой группы: *лемефлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин*. Известен также высокий бактерицидный эффект *спарфлоксацина*, который, однако, обладает выраженным фотосенсибилизирующим побочным действием.

Фторхинолоны хорошо переносятся и мало токсичны даже при длительном применении. Резистентность к ним развивается медленно и только при неадекватном приеме.

Циклосерин и теризидон

Это однотипные по действию и близкие по химической структуре бактериостатические агенты. Теризидон является комбинацией 2-х молекул циклосерина. Они не обладают перекрестной резистентностью с другими противотуберкулезными препаратами. Их можно использовать для предупреждения развития лекарственной устойчивости к другим резервным противотуберкулезным препаратам. Применение циклосерина или теризидона лимитируется в связи с их высокой токсичностью.

Тиоацетазон

Тиоацетазон является весьма слабым бактериостатическим препаратом. Он обладает частичной перекрестной устойчивостью с тиамидами и потенцирует токсичность этих препаратов. Особенно возрастает риск развития побочных реакций при применении тиоацетазона у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК)

ПАСК – бактериостатический препарат, способный при совместном приеме уменьшать вероятность развития лекарственной устойчивости к другим ПТП (особенно к изониазиду и аминогликозидам). Несмотря на 30-летнюю историю использования препарата отказываться от него в современных условиях нецелесообразно.

б) Новые резервные лекарственные препараты с мало изученной клинической эффективностью

В связи с проблемой лекарственной устойчивости в последнее десятилетие во многих странах мира происходит интенсивный поиск новых резервных ПТП, воздействующих на лекарственно-резистентные генерации микобактерий туберкулеза. За это время выявлено несколько десятков препаратов, обладающих потенциальной антимикобактериальной активностью, которые можно применять у больных с ПРТ при неэффективности или невозможности использовать другие, более известные ПТП. Несмотря на широкий спектр химической природы «новых туберкулостатиков» и различные молекулярные точки приложения антибактериальной активности, механизм их действия во многом совпадает. Данные препараты способны:

- усиливать активность других туберкулостатиков;
- ингибировать в различной степени рост микобактерий;
- уменьшать развитие лекарственной устойчивости к другим ПТП;
- повышать бактерицидную активность крови;
- повышать фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов.

Вместе с тем, окончательных выводов о клинической эффективности новых резервных препаратов еще не получено, что не позволяет внести их в утвержденные схемы лечения больных с МЛУ возбудителя туберкулеза.

Клофазимин (Лампрен)

Клофазимин (Clofazimine) использовался много лет для лечения лепры. Он имеет высокую активность *in vitro* по отношению к микобактериям туберкулеза, но пока не определена клиническая эффективность препарата для лечения туберкулеза. По данным ряда исследователей, клофазамин эффективен в отношении внутриклеточно расположенного возбудителя туберкулеза в большей степени чем амикацин, капреомицин и канамицин. Этот препарат может включаться в режимы лечения больных ПРТ в случае, если не представляется возможность подобрать другие 2–3 препарата, к которым у больного сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза.

Макролидные антибиотики

Полусинтетические макролиды (14–16-членные): *азитромицин, рокситромицин, спиромицин, кларитромицин* (в большей степени) обладают потенциальной антимикобактериальной активностью *in vitro*; преимущественно в отношении атипичных МБТ. Кларитромицин потенцирует действие рифампицина в отношении изониазидоустойчивых штаммов туберкулезных микобактерий. МИК внутри макрофагов составляет 4–18 мкг/мл. Кларитромицин также защищал мышей от туберкулезной инфекции в течение 8 недель. Кларитромицин в настоящее время является одним из основных препаратов для лечения микобактериозов, особенно вызванных *M avium*.

Препараты других групп

Доказано, что антимикобактериальной активностью, в том числе и в клинических условиях, обладает *амоксациллин с клавулановой кислотой (или сульбактамом)*. Примером такого препарата является *амоксиклав*. Его эффективность обусловлена тем, что все микобактерии продуцируют β -лактамазы. Эффективность лечения препаратом значительно повышается в сочетании с оксифлоксацином.

Установлено антимикобактериальное действие *имипенема*, а также цефалоспориновых антибиотиков: *цефатоксима, цефадроксила*, которые обладают бактерицидным действием в отношении МБТ (менее 15 мкг/мл).

Имеются также единичные публикации о возможности использования для лечения больных с ПРТ: противолепрозного препарата *ДАПСОНа*, новых *производных нитромидазола, фенотиазида (хлорпромазина и тиоридазина)*, тиомочевины (*изоксил, тиокарлид*) и некоторых других препаратов.

9.2. Перекрестная резистентность

При выборе лекарств для лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ необходимо обязательно учитывать существование перекрестной резистентности.

Полная перекрестная резистентность имеется между:

- этионамидом и протионамидом;
- канамицином и амикацином;
- всеми антибиотиками фторхинолонового ряда;
- циклосерином и теризидоном.

Частичная перекрестная устойчивость регистрируется между: тиаамидами и тиаоацетазоном, причем штаммы с первичной резистентностью к тиаоацетазону обычно сохраняют чувствительность к тиаоамидам, в то время как бактериальные штаммы, резистентные к этионамиду и протионамиду обычно (более чем в 70% случаев) устойчивы к тиаоацетазону.

9.3. Классификация препаратов для лечения туберкулеза, в том числе лекарственно-устойчивых форм заболевания

Существует несколько классификаций препаратов для лечения ПРТ в зависимости от используемых критериев.

9.3.1. Классификация в зависимости от спектра антибактериальной активности

По данному критерию все антимикобактериальные препараты можно разделить на 2 категории (табл. 1):

Таблица 1

Деление ПТП с учетом спектра их антибактериальной активности

А. ПТП широкого спектра действия	Б. ПТП, воздействующие только на микобактерии
Стрептомицин	Этамбутол
Канамицин	Этионамид
Амикацин	Изониазид
Циклосерин	Изоксил/тиокарлид
Фторхинолоновые антибиотики	ПАСК
Макролиды	Пиразинамид
Рифампицин и рифабутин	Капреомицин
Тиаоацетазон	Клофазимин

А. Препараты широкого спектра действия — действуют не только на микобактерии, но и на другие бактериальные популяции.

Б. Узконаправленные антимикобактериальные препараты — действуют преимущественно на микобактерии или даже на отдельные их виды.

Принцип такого разделения основывается на том, что агенты первой категории воздействуют на молекулярные мишени общие для всех бактерий, а второй категории — на молекулярные центры, свойственные только классу микобактерий.

9.3.2. Классификация в зависимости от механизма активности препаратов в отношении МБТ

В зависимости от характера и выраженности антибактериальной активности в отношении возбудителя туберкулеза все лекарственные препараты, используемые для лечения больных с ПРТ можно разделить на 4 группы (см. табл. 2):

Таблица 2

Классификация ПТП с учетом механизма антимикобактериальной активности

ПТП, обладающие стерилизующим действием на МБТ	ПТП, обладающие выраженной бактерицидной активностью	ПТП с низкой бактерицидной активностью	ПТП с бактериостатическим действием (в обычной дозировке)
Рифампицин Рифабутин Пиразинамид Изониазид (в меньшей степени)	Изониазид Аминогликозиды Рифампицин Рифабутин Тиоамиды Пиразинамид (в кислой среде)	Фторхинолоновые антибиотики	Этамбутол Циклосерин Тиоацетазон Кларитромицин Клофазимин ПАСК

- 1) ПТП, обладающие *стерилизующим действием* на возбудителя туберкулеза;
- 2) ПТП, обладающие *выраженной бактерицидной активностью* в отношении МБТ;
- 3) ПТП с *низкой бактерицидной активностью* в обычных дозировках;
- 4) ПТП, обладающие в обычных терапевтических концентрациях только *бактериостатическим действием* на микобактерии.

В данном аспекте лекарственные средства, используемые в терапии туберкулеза, классифицируют также по их *способности препятствовать развитию резистентности к другим ПТП*.

- Указанным свойством в большей мере обладают изониазид и рифампицин (рифабутин).
- На втором месте стоят стрептомицин, этамбутол, фторхинолоны и ПАСК.
- Все остальные ПТП не обладают такой способностью или обладают ею в незначительной степени.

9.3.3. Классификация по некоторым другим клиническим критериям

Очень важными для каждого препарата являются такие критерии как:

- приемлемость для больного (возможность перорального приема или парентерального введения: степень болезненности, наличие неприятного вкуса, взаимодействие с пищей и др.);
- переносимость;
- потенциальная токсичность.

Приемлемость данных характеристик противотуберкулезных препаратов обеспечивает удовлетворительную их переносимость при длительном курсовом приеме и уменьшает вероятность самовольного прекращения их приема больным туберкулезом.

Все эти характеристики препаратов суммированы в табл. 3.

Таблица 3

Клиническая характеристика переносимости и токсичности основных ПТП, используемых для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза

Лекарственный препарат	Форма выпуска	Средняя суточная доза (мг)	Приемлемость для больного	Толерантность	Токсичность
1. <i>Аминогликозиды</i>			<i>инъекции</i>		
– Стрептомицин	фл. 1,0	750–1000	удовл.	удовл.	средняя
– Канамицин	фл. 1,0	750–1000	плохая (болезн.)	плохая	средняя
– Амикацин	фл. 0,5–1,0	750–1000	удовл.	удовл.	средняя
– Капреомицин	фл. 1,0	750–1000	плохая (болезн.)	удовл.	средняя
2. <i>Рифабутин</i>	т. 150 мг	300–450	хорошая	удовл.	средняя
3. <i>Тиоамиды:</i>					
- Этионамид	т. 250 мг	500–750	хорошая	хорошая	средняя
- Протионамид	т. 250 мг	500–750	хорошая	хорошая	средняя
4. <i>Пиразинамид</i>	т. 400, 500	1200–1600	хорошая	удовл.	низкая
5. <i>Фторхинолоны:</i>					
- Офлоксацин	т. 200 мг	600–800	хорошая	хорошая	низкая
- Ципрофлоксацин	т. 250 мг	1000–1500	хорошая	хорошая	низкая
- Ломефлоксацин	т. 400 мг	400– 800	хорошая	хорошая	низкая
6. <i>Этамбутол</i>	т. 100, 400	1000–1200	хорошая	удовл.	низкая
7. <i>Циклосерин</i> (Теризидон)	капс. 250 (300) мг	500–750 (600)	хорошая	плохая	высокая
8. <i>ПАСК</i>	гран. 4 г.	10–12 г.	плохая. (объем табл., вкус)	плохая	низкая
9. <i>Тиоацетазон</i>	т. 25 и 50 мг	150	удовл.	плохая	высокая

9.3.4. Классификация препаратов на основании их стоимости

С учетом стоимости лекарственных средств, все препараты можно условно разделить на 3 группы (табл. 4).

Таблица 4

*Группировка ПТП с учетом стоимости
месячного курса лечения*

со стоимостью до \$ 70	от \$70 до \$150	свыше \$ 150
Изониазид Стрептомицин Канамицин Пиразинамид Этамбутол Рифампицин ПАСК Теоацетазон	Циклосерин Теоацетазон Протионамид	Фторхинолоны Амикацин Капреомицин Кларитромицин Амоксиклав Рифабутин

9.3.5. Препараты для ежедневного и интермиттирующего приема

Важной особенностью противотуберкулезных препаратов является возможность использования некоторых из них при прерывистой схеме введения (2 или 3 раза в неделю). Принципиально такой режим возможен только для ПТП, обладающих высокой или средней эффективностью. Эти препараты обладают так называемым *постантибиотическим эффектом*, в результате которого МБТ на определенное время теряют способность к размножению. В этом состоянии они мало чувствительны к воздействию препаратов и ежедневное их применение не улучшает эффективность лечения.

В соответствии с данными свойствами все препараты можно условно разделить на 4 группы (табл. 5):

Таблица 5

Эффективность ПТП при интермиттирующем их применении

<i>ПТП, не изменяющие эффективность при интермиттирующем применении</i>	<i>ПТП, повышающие эффективность при интермиттирующем применении</i>	<i>ПТП, не рекомендуемые для прерывистого применения в связи со снижением их эффективности или с неизученностью конечного результата лечения</i>	<i>Препараты абсолютно неэффективные при интермиттирующем применении</i>
Изониазид Рифампицин Рифабутин Пиразинамид Стрептовмицин	Этамбутол (только в сочетании с другими ПТП)	Резервные аминогликозиды Тиоамиды Фторхинолоны Макролиды Циклосерин ПАСК Клофазимин	Тиоацетазон

Рекомендуемые дозы приема препаратов при различных вариантах их применения представлены в табл. 6.

Таблица 6

Дозы препаратов, рекомендуемых для ежедневного и интермитирующего лечения туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя, у взрослых и детей

Препараты	Ежедневный прием				Прием 2 раза/неделю				Прием 3 раза/неделю			
	Дети (< = 12)		Взрослые		Дети (< = 12)		Взрослые		Дети (< = 12)		Взрослые	
	доза сут мг/кг	доза макс. мг	доза сут мг/кг	доза макс. мг	доза сут мг/кг	доза макс. мг	доза сут мг/кг	доза макс. мг	доза сут мг/кг	доза макс. мг	доза сут мг/кг	доза макс. мг
Изониазид	5-0	300	5	300-600	10-30	600-900	15	900	10-20	600	10-15	600-900
Рифампицин	10-20	600	10	600	10-20	600	10-20	600	10-20	600	10	600
Пиразинамид	15-30	2 г	15-30	2 г	40-60	4 г	40-70	4 г	30-60	3 г	30-50	3 г
Этамбутол	15	2 г	15-25	2,5 г	15	2 г	40-50	2,5 г	15	2 г	25-35	2,5 г
Стрептомицин	15-30	1 г	15	1 г	20-30	1,5 г	20-30	1,5 г	20-30	1,5 г	20-30	1,5 г
Канамидин Ами- кацин, Капреомицин	15-25 15-25 НП	1 г 1 г НП	15 15-20 20	1 г 1 г 1 г	15-25 15-25 НП	1,5 г 1,5 г НП	15-30 15-30 20	1,5 г 1,5 г 1 г	15-25 15-25 НП	1 г 1 г НП	15-20 15-30 20	1 г 1 г 1 г
Рифабутин	5	300	5	150-450*	5	300	5	450	5	300	5	450
Этионамид, Про- тионамид	10-15	750.	10-15	1 г	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Циклосерин	10-20	500	10	750- 1000	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
ПАСК	300	8-10 г	150-250	12 г	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Тиоацетазон	НП	НП	1-1,5	150	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП
Ломефлоксацин	НП	НП	15	400-800	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Ципрофлоксацин	НП	НП	15	1- 1,5 г	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Офлоксацин	НП	НП	7-15	600-800	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Клоfazимин	НП	НП		100-200	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечания: НП — не показано; ПП — противопоказано

*450 мг рифабутин рекомендуется принимать при наличии устойчивости МБТ к рифампицин

9.3.6. Особенности приема противотуберкулезных препаратов

Эффективность лечения туберкулеза во многом зависит от таких факторов, как кратность введения противотуберкулезных лекарственных средств, синхронность их введения в организм по отношению друг к другу и к приему пищи.

Большинство противотуберкулезных препаратов лучше назначать 1 раз в сутки, так как для них создание пика концентрации важнее, чем постоянный ее уровень. Только изониазид (у быстрых ацетилляторов) и фторхинолоновые антибиотики рекомендуется принимать 2 раза в сутки. При однократном введении повышается эффективность лечения и снижается вероятность развития лекарственной устойчивости. В случае плохой переносимости однократно принимаемой суточной дозы препарата можно перейти на его двухкратный прием, однако эффективность лечения при этом снижается. Деление ПТП с учетом возможности однократного или дробного введения представлено в табл. 7.

Таблица 7

ПТП, рекомендуемые для однократного и/или дробного введения

ПТП, рекомендуемые для однократного применения в сутки	ПТП, рекомендуемые для 2-разового применения (с учетом их фармакокинетики)	ПТП, допускаемые для дробного применения (с учетом плохой переносимости)
Изониазид (у большинства больных) Рифампицин, рифабутин Пиразинамид Этамбутол Аминогликозиды Тиоамиды Ломефлоксацин Офлоксацин	Изониазид (у быст. инактив.) Ципрофлоксацин	ПАСК Циклосерин

Для достижения максимального лечебного действия таблетированные противотуберкулезные препараты лучше принимать натощак. Назначение препаратов после еды в большинстве случаев отрицательно сказывается на их фармакологической активности. Исключения могут быть сделаны в тех случаях, когда пациент плохо переносит прием препаратов. По этой причине изониазид, пиразинамид, протионамид, ПАСК, тиацетазон можно принимать через 30–60 мин после еды (см. табл. 8).

Таблица 8

Взаимоотношение ПТП (принимаемых per os) с приемом пищи

Препараты, которые частично инактивируются пищей		Препараты, на фармакокинетику которых прием пищи не влияет и которые можно принимать независимо от приема пищи	
ПТП, которые необходимо принимать натощак*	ПТП, которые допускается принимать после приема пищи (при плохой переносимости)		
	через 30–60 мин после еды		через 1–2 ч после еды
Этамбутол Ципрофлоксацин Офлоксацин Циклосерин	Изониазид Пиразинамид ПАСК Тиацетазон	Рифампицин Этионамид Протионамид	Рифабутин Ломефлоксацин

Примечание: в исключительных случаях допускается принимать эти препараты не ранее, чем через 2–3 ч после приема пищи.

Более подробная фармакологическая характеристика наиболее значимых препаратов для лечения полирезистентных форм туберкулеза представлена в Приложении № 4.

10. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Лечение больных с лекарственно-устойчивыми, особенно с полирезистентными формами туберкулеза, должно учитывать ряд факторов: особенности пациента, течение заболевания, лечебно-диагностические возможности стационара. Оптимизированная методика комплексного лечения базируется на нескольких основных принципах.

10.1. Оптимизация химиотерапевтического режима

10.1.1. Химиотерапевтический режим с ЛУ и ПРТ должен включать максимально возможное количество противотуберкулезных препаратов (как минимум три), к которым сохранена чувствительность возбудителя, лучше те, которые ранее данной больной не получал. При этом, необходимо своевременно исключить прием ПТП, к которым развилась лекарственная устойчивость, доказанная на основании клинических и лабораторных критериев (см. раздел 7).

10.1.2. В качестве основы данной схемы предлагается использовать комбинацию парентерального введения резервных аминогликозидов (в зависимости от предыдущего лечения) и пиперазида (даже, если он использовался ранее, так как ЛУ к нему развивается реже). Эта комбинация обладает хорошей бактерицидной активностью.

10.1.3. Ряд клиницистов считает возможным использовать в схеме лечения больных с ПРТ изониазид даже при наличии к нему резистентности.

Это связано с тем, что изониазид является единственным противотуберкулезным препаратом, для которого не установлено четкой корреляции между лабораторными данными об устойчивости к МБТ и клинической эффективностью. Кроме того, большая популяция изониазид-резистентных бактерий может содержать и изониазид-чувствительные штаммы, возможно, более вирулентные, чем резистентные бактерии.

10.1.4. Длительность приема препаратов у больных с ЛУ значительно увеличивается при МРТ — до 12–24 мес. после прекращения бактериовыделения. При парентеральном введении препаратов введение их должно проводиться на протяжении не менее 4–6 мес. после абациллирования.

10.1.5. В случае перерыва в приеме препаратов в результате токсических реакций или отказа больного от лечения, когда массивность бактериовыделения не снижается, необходимо дополнительно назначить 2 новых противотуберкулезных препарата.

10.1.6. Ни в коем случае нельзя добавлять (или оставлять) только 1 (новый) препарат, к которому имеется чувствительность ПТП, так как это быстро приводит к потере лекарственной чувствительности и к данному препарату.

10.1.7. На втором этапе лечения (после прекращения бактериовыделения) можно отменить один или несколько препаратов, преимущественно со слабой активностью и побочным действием на организм, сохранив, однако, одновременный прием не менее 3 ПТП, к которым у данного больного сохранена чувствительность МБТ.

10.1.8. Доза препаратов и оптимальная синхронность их назначения должна быть выбрана для каждого больного индивидуально для достижения максимальной пиковой концентрации при минимальном побочном эффекте.

10.2. Достижение максимальной эффективности используемого химиотерапевтического режима

Для осуществления данного принципа необходимо использовать:

10.2.1. оптимальную длительность полихимиотерапии, критериями эффективности которой является достижение прекращения бактериовыделения (оцениваемого бактериоскопически и бактериологически), закрытие полостей распада в легких, положительная клинико-рентгенологическая динамика;

10.2.2. оптимальную дозировку применяемых лекарственных средств;

10.2.3. преимущественно однократное назначение суточной дозы противотуберкулезных препаратов (см. раздел 9.3.6.);

10.2.4. парентеральный (внутривенный или внутримышечный), лимфотропный и интратрахеальный способы введения ПТП;

10.2.5. оптимальную синхронность назначения ПТП по отношению к приему пищи (см. раздел 9.3.6.) и другим препаратам.

В частности, у быстрых ацетиляторов изониазида (и при хорошей переносимости лечения) пиразинамид назначают в одни и те же часы с изониазидом, рифампицином, стрептомицином с целью замедления их экскреции и повышения антимикробного действия. С другой стороны ряд исследователей не рекомендуют принимать одновременно этамбутол и этионамид, поскольку между ними существует антагонизм в отношении антимикробного действия.

10.3. Обеспечение хорошей переносимости препаратов

Хорошая переносимость проводимого лечения у больных с ПРТ приобретает особое значение с учетом ограниченного выбора чувствительных к возбудителю лекарственных средств и более высокой токсичности препаратов «второй линии» по сравнению с основными ПТП.

Для обеспечения хорошей переносимости используемого химиотерапевтического режима необходимо соблюдать ряд методических подходов.

10.3.1. Начинать лечение с малых доз каждого из ПТП с последующим постепенным увеличением дозы в течение 3–10 дней.

10.3.2. При плохой переносимости использовать интермиттирующий прием ПТП (см. раздел 9.3.5), а также распределять их в течение суток таким образом, чтобы на один прием приходилось не более двух препаратов.

10.3.3. Использовать различные пути (каналы) введения ПТП, уменьшив, таким образом, нагрузку на желудочно-кишечный тракт и печень.

10.3.4. Применять различные протекторы, защищающие наиболее уязвимые в процессе лечения органы и ткани больного (см. Приложение 4).

Наиболее часто для этой цели применяются:

- карсил, Лив.52, аллохол, эссенциале или антиоксиданты — для профилактики поражения печени;
- витамины группы В, глютаминовая кислота — для предупреждения и смягчения токсического действия на нервную систему;
- глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты — для уменьшения выраженности аллергических реакций;

– антацидные препараты, церукал — при сопутствующих заболеваниях желудка и 12-перстной кишки;

– рибоксин — для профилактики кардиотоксических реакций.

10.3.5. Обеспечить оптимальную синхронность приема препаратов и интервала между ними для исключения суммации токсического эффекта.

В частности, у медленных ацетиляторов пиперазинamid назначается не ранее, чем через 5 ч после приема изониазида, рифампицина и стрептомицина для предупреждения токсических реакций со стороны этих препаратов.

10.4. Применение патогенетической терапии

Применение патогенетической терапии у больных с ПРТ является обязательным условием достижения конечного положительного результата лечения. Наиболее обосновано назначение у данной категории больных:

– препаратов, облегчающих переносимость химиотерапии или смягчающих ее неблагоприятный эффект (см. раздел 10.3.4);

– лекарственных средств, облегчающих доступ противотуберкулезных препаратов в ткани и замедляющих образование тканевых барьеров (на первых этапах — кортикостероидов, затем пирогенов, туберкулина и т.д.);

– иммуностимуляторов (тималина, рибомунила, ликопида и т.д.);

– физиотерапевтических процедур, особенно УВЧ-терапии, индуктотермии, фонофореза, лазеротерапии.

В 1998 г. в НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ успешно апробирован способ лечения остро прогрессирующего и ПРТ с использованием курсового (3-х месячного) приема рибомунила (комбинированного иммуностимулирующего и вакцинного препарата) в сочетании с фторхинолоновыми антибиотиками, который повышал эффективность лечения данной категории больных на 16,7–21,3%. Режим дозирования рибомунила составил: первый месяц — 3 таблетки натошак первые 4 дня недели, в течение 3 недель; последующие два месяца — аналогичную дозу первые 4 дня каждого месяца.

Показания, противопоказания и режимы применения для каждого из способов патогенетического лечения изложены в специальных руководствах и методических рекомендациях.

10.5. Использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия

Частое сочетание МЛУ возбудителя туберкулеза и остро прогрессирующего течения заболевания (см. раздел 3), наличие у большинства больных параспецифического воспалительного процесса и высоких титров высеваемой неспецифической бактериальной микрофлоры обуславливает необходимость применения у данной категории больных антибактериальных препаратов широкого спектра действия. С учетом этиологического спектра высеваемой микрофлоры наиболее обоснованным является применение:

- макролидов: азитромицина (суммамеда), спиромицина (ровамицина);
- клиндамицина (далацина Ц);
- цефалоспоринов III поколения и IV поколения (цефепим).

Перечисленные в качестве препаратов выбора антибактериальные средства у больных туберкулезом следует принимать прерывистыми короткими курсами (по 12–20 дней) с последующим 2–3-х недельным перерывом на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии.

10.6. Своевременное использование хирургических методов лечения

В связи с низкой эффективностью лечения МРТ рекомендуется более широкое использование хирургических методов — в частности резекции основных легочных фокусов инфекции и/или торакопластики. Сам факт наличия МЛУ возбудителя уже является показанием для применения хирургических методов лечения. Резекцию пораженных участков легкого можно осуществить при отсутствии диссеминированного поражения легочной паренхимы и выраженной дыхательной недостаточности.

Обязательным условием успешного оперативного лечения является достижение минимальной обсемененности легочной ткани микобактериями. Если у больного может быть проведена только слабая химиотерапия (2–3 малоэффективными ПТП), то операция может быть произведена не ранее, чем через 2 мес. после начала специфического лечения.

После хирургического вмешательства та же схема химиотерапии должна быть использована в течение не менее 18 мес.

Аналогичные подходы к оперативному вмешательству используются у больных с лекарственно-устойчивыми формами мочеполового и костно-суставного туберкулеза.

10.7. Обеспечение строгого контроля за приемом больными предписанных лекарственных препаратов и проведение с ними постоянной разъяснительной работы

Соблюдение данного положения, которое является и организационным (см. раздел 8) и терапевтическим фактором успешного проведения лечения, является особенно важным в условиях уже имеющейся лекарственной устойчивости к нескольким ПТП и необходимости длительного проведения лечения группой препаратов с относительно высокой токсичностью и плохой переносимостью. Больной и его родственники должны иметь четкую и ясную информацию о негативных последствиях самовольного прекращения или нарушения предписанной схемы химиотерапии.

11. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ У БОЛЬНЫХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

11.1. Лечение больных с подозрением на наличие ЛУ (МЛУ) возбудителя туберкулеза к ПТП

В случае клинического подозрения на наличие у больного лекарственной устойчивости или МЛУ возбудителя (см. раздел 7.2), а также при возобновлении лечения туберкулеза после перерыва до получения результатов лабораторного теста на ЛЧ МБТ необходимо модифицировать схему лечения (табл. 9).

Таблица 9

Приемлемые схемы лечения больных туберкулезом с подозрением на наличие ЛУ (или МЛУ) возбудителя до получения результатов определения чувствительности МБТ к антибактериальным препаратам

Начальная фаза лечения		Фаза продолжения лечения (2-й период химиотерапии)	
ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес	ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес
1. Изониазид 2. Резервный аминогликозид* 3. Этионамид (Протионамид) 4. Пиразинамид	3 3 3 3	1. Этионамид 2. Пиразинамид	18 18
1. Резервный аминогликозид* 2. Этионамид (Протионамид) 3. Пиразинамид 4. Фторхинолоновый антибиотик**	3 3 3 3	1. Этионамид 2. Фторхинолоновый антибиотик***	18 18

* в зависимости от ситуации используют канамицин, амикацин или капреомицин

** используют ломефлоксацин, офлоксацин или ципрофлоксацин

*** на втором этапе лечения (и/или при плохой переносимости) доза фторхинолоновых антибиотиков может быть уменьшена в 1,5–2 раза

В нее должны войти следующие ПТП:

- изониазид (в максимально возможной дозировке);
- пиразинамид;
- 2–3 ранее не использовавшиеся препарата, например, канамицин + этионамид + ципрофлоксацин или амикацин + протионамид + офлоксацин.

После прекращения бактериовыделения (обычно через 3–4 мес.), если результаты определения чувствительности по каким-либо причинам не получены, то на втором этапе лечение необходимо продолжать в течение 18 мес. двумя ПТП (которые лучше переносятся больными и обладают наибольшей активностью), например, этионамидом и пиразинамидом, этионамидом и офлоксацином или пиразинамидом и циклосерином (см. табл. 9).

11.2. Схемы химиотерапии больных с доказанной резистентностью к изониазиду или рифампицину

11.2.1. Имеется резистентность к изониазиду (возможно в сочетании с ЛУ к стрептомицину и/или тиоацетазону), но сохраняется чувствительность к рифампицину

В этом случае высоко эффективна комбинация рифампицин + пиразинамид + этамбутол в течение 6–9 мес. Включение изониазида в этот режим зависит от величины лекарственной устойчивости к данному препарату. При высокой степени ЛУ это бесполезно. После прекращения бактериовыделения (на втором этапе лечения) можно использовать 2 ПТП: рифампицин + этамбутол (см. табл. 10).

Таблица 10

*Приемлемые схемы лечения больных туберкулезом с ЛУ
к изониазиду (возможно в сочетании со стрептомицином
и/или тиоацетазоном)*

Начальная фаза лечения		Фаза продолжения лечения (2-й период химиотерапии)	
ППП	Минимальная продолжительность лечения, мес	ППП	Минимальная продолжительность лечения, мес
1. Рифампицин	3	1. Рифампицин	6
2. Амикацин или Канамицин	2–3	2. Этамбутол	6
3. Пиразинамид	3		
4. Этамбутол	3		

В случае недостаточной эффективности на втором этапе химиотерапии можно оставить три противотуберкулезных препарата, например пиразинамид, этамбутол и этионамид или пиразинамид, этионамид и офлоксацин (ципрофлоксацин).

11.2.2. Имеется резистентность к изониазиду (в сочетании с ЛУ к стрептомицину, этамбутолу), но сохраняется чувствительность к рифампицину

В этом случае эффективна комбинация рифампицин + пиразинамид + этионамида в течение 6–9 мес. После прекращения бактериовыделения (на втором этапе лечения) можно использовать: рифампицин + пиразинамид или рифампицин + этионамид (табл. 11).

Таблица 11

*Приемлемые схемы лечения больных туберкулезом с ЛУ к изониазиду
(в сочетании со стрептомицином и этамбутолом)*

Начальная фаза лечения		Фаза продолжения лечения (2-й период химиотерапии)	
ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес	ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес
1. Рифампицин	3	1. Рифампицин	6
2. Амикацин или Канамицин	2–3	2. Пиразинамид	6
3. Пиразинамид	3		
4. Этионамид (или офлоксацин)	3		

11.2.3. Имеется резистентность к рифампицину (возможно в сочетании с ЛУ к стрептомицину, этамбутолу), но сохраняется чувствительность к изониазиду

Изолированная устойчивость к рифампицину может развиваться у больных, которые бесконтрольно ранее использовали данный препарат для лечения нетуберкулезных заболеваний.

В данной ситуации лечение проводят в течение первого периода изониазидом + пиразинамидом + этамбутолом + стрептомицином до конверсии мокроты, а на втором этапе — изониазидом и этамбутолом под контролем бактериовыделения (табл. 12). У 30–35% больных в этих случаях может быть эффективным микобутин (рифабутин).

Таблица 12

Схемы лечения больных туберкулезом с ЛУ к рифампицину

Начальная фаза лечения		Фаза продолжения лечения (2-й период химиотерапии)	
ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес	ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес
1. Изониазид 2. Стрептомицин 3. Пиразинамид 4. Этамбутол	3–4 2–3 3–4 3–4	1. Изониазид 2. Этамбутол	9–12 9–12
1. Изониазид 2. Стрептомицин 3. Пиразинамид 4. Этамбутол 5. Рифабутин	3–4 2–3 3–4 3–4 3–4	1. Изониазид 2. Рифабутин	6–7 6–7

При сочетанной ЛУ рифампицина с устойчивостью к стрептомицину и/или этамбутолу на первом этапе проводят лечение изониазидом+канамицином (амикацином) + пиразинамидом + этионамидом (или офлоксацином), а на втором этапе — изониазидом и пиразинамидом (табл. 13). На втором этапе (после прекращения бактериовыделения) можно оставить два противотуберкулезных препарата: изониазид и пиразинамид или изониазид и этионамид (в зависимости от результатов теста на лекарственную чувствительность и переносимость химиотерапевтического режима).

Таблица 13

**Приемлемые схемы лечения больных туберкулезом с ЛУ к рифампицину
(в сочетании со стрептомицином и этамбутолом)**

Начальная фаза лечения		Фаза продолжения лечения (2-й период химиотерапии)	
ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес	ПТП	Минимальная продолжительность лечения, мес
1. Изониазид 2. Амикацин или Канамицин 3. Пиразинамид 4. Этионамид (или Офлоксацин)	3–4 2–3 3–4 3–4	1. Изониазид 2. Пиразинамид	9–12 9–12
1. Изониазид 2. Амикацин или Канамицин 3. Пиразинамид 4. Рифабутин 5. Этионамид (или Офлоксацин)	3–4 2–3 3–4 3–4	1. Изониазид 2. Рифабутин	6–7 6–7

Поскольку рифампицин обладает выраженным стерилизующим действием на микобактерии, отсутствие данного препарата в основном и последующем режимах химиотерапии требует увеличить общую продолжительность приема противотуберкулезных лекарственных средств до 12–16 мес. Однако, в случае эффективного использования рифабутина сроки лечения сокращаются до 6–7 мес. после конверсии мокроты (см. табл. 12 и 13).

11.3. Схемы химиотерапии больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (*т.е. с резистентностью, как минимум, к изониазиду и рифампицину*).

В этой ситуации режим лечения зависит от степени устойчивости, потенциальных возможностей противотуберкулезных препаратов, к которым сохранилась чувствительность возбудителя *in vitro* и от клинического состояния больного. Оптимальная длительность режима лечения при ПРТ до настоящего времени точно не установлена. По данным литературы, рекомендуется прекращать прием препаратов не ранее 18–24 мес. после конверсии мокроты, так как очень велик риск рецидивов.

Возможные варианты режимов лечения представлены в табл. 14.

Как видно, во всех схемах общая длительность лечения увеличивается до 18–24 мес. Только при чувствительности МБТ к рифабутину общие сроки лечения можно сократить до 12–5 мес.

При длительном (более 6 мес.) отсутствии эффекта от лечения, то есть при продолжающемся бактериовыделении на фоне приема ПТП необходимо решить вопрос о возможности использования хирургических методов лечения.

Потенциальные режимы лечения больных с МРТ

ПТП, к которым обнаружена резистентность возбудителя	Начальная фаза лечения	Фаза продолжения лечения (2-й период химиотерапии)
Изониазид Рифампицин	3* Стрептомицин 3-4 Пиразинамид 3-4 Этамбутол 3-4 Этионамид (или ФХА)**	15-20 Пиразинамид 15-20 Этамбутол
Изониазид Рифампицин Стрептомицин	4 Изониазид*** 3 Амикацин (Канамицин) 3-4 Микобутин 3-4 Пиразинамид 3-4 Этамбутол	15-20 Пиразинамид 15-20 Этамбутол или 9-12 Пиразинамид 9-12 Рифабутин
Изониазид, Рифампицин Стрептомицин, Этамбутол	4 Изониазид*** или Микобутин 3 Амикацин (Канамицин) 3-4 Пиразинамид 3-4 Этионамид 3-4 Офлоксацин (Ципрофлоксацин) или Тиоацетазон	15-20 Пиразинамид 15-20 Этионамид (или ФХА) или 9-12 Пиразинамид 9-12 Рифабутин
Изониазид Рифампицин Пиразинамид	4 Изониазид*** или Микобутин 3 Амикацин (Канамицин) 3-4 Офлоксацин (Ципрофлоксацин) 3-4 Этионамид (или Циклосерин) 3-4 Тиоацетазон или ПАСК	15-20 Этамбутол 15-20 Этионамид 15-20 ФХА или Циклосерин или 9-12 Рифабутин 9-12 Этамбутол
Изониазид Рифампицин Пиразинамид Стрептомицин Этамбутол	4 Изониазид*** или Микобутин 3 Амикацин (Канамицин) 3-4 Офлоксацин (Ципрофлоксацин) 3-4 Этионамид (или Циклосерин) 3-4 Тиоацетазон или ПАСК	15-20 Изониазид*** 15-20 Этионамид 15-20 ФХА и/или Циклосерин или 9-12 Рифабутин 9-12 Этионамид или ФХА
Изониазид, Рифампицин Пиразинамид Стрептомицин Этамбутол Этионамид	4 Изониазид*** 3 Амикацин (Канамицин) 3-4 Офлоксацин (Ципрофлоксацин) 3-7 Циклосерин 3-4 ПАСК	15-20 Изониазид*** 15-20 ФХА 15-20 Циклосерин или ПАСК или 9-12 Рифабутин 9-12 ФХА

*цифры перед названием препаратов обозначают рекомендуемое количество месяцев приема

**в скобках указывается альтернативный препарат; в данном случае ФХА — фторхинолоновый антибиотик

***при высокой степени ЛУ к изониазиду препарат мало эффективен.

При плохой переносимости препаратов можно использовать прерывистые (интермиттирующие) варианты их приема в соответствии с имеющимися рекомендациями (см. раздел. 9.3.5).

Наряду с ПТП, указанными в рекомендуемых схемах, при неэффективности или плохой их переносимости можно использовать короткие (до 3–4 недель) курсы амоксициллина с клавулановой кислотой (или сульбактамом), например амоксиклав (внутримышечно) в сочетании с макролидными антибиотиками (klarитромицином, азитромицином или ровамицином).

Конкретные схемы лечения больных с ПРТ должны составляться индивидуально с учетом переносимости ПТП, устойчивости микрофлоры, распространенности процесса и ряда других факторов, указанных в настоящем руководстве.

Приложение 1

Образец таблицы регистрации лекарственной устойчивости среди больных туберкулезом

Район _____ в _____ з

Группы учета и клинические формы туберкулеза	Кол-во больных бактериовыделителей в _____ г	Количество больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза:									
		Общее число больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы МБТ	Больные, ранее не принимавшие противотуберкулезные препараты (с первичной устойчивостью)				Больные, ранее лечившиеся от туберкулеза (со вторичной устойчивостью)				
			Общее число больных с ПЛУ	К 1 препарату	К 2-м ПТП, но не к изо-ниази-ду+ри-фам-пицину	М Л У	Общее число больных с приобретенной ЛУ	К 1 препарату	К 2-м ПТП, но не к изо-ниази-ду+ри-фам-пицину	М Л У	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
IA В т.ч.: Очаговая инфильтративная Диссеминированная Казеозная пневмония Фиброзно-кавернозная Туберкулез бронхов Прочие формы											
IB											
V											
В т.ч. выявлено впервые в отчетном году											
Всего											

Наименование лечебного учреждения. _____

ПРОТОКОЛ № _____ (Образец)

на выявление у больного туберкулезом множественной
лекарственной устойчивости возбудителя
(ЛУ к изониазиду и рифампицину).

Ф.И.О. _____

Год рождения _____ Адрес _____

Дата первичного обращения больного в диспансер _____

Диагноз и дата его установления _____

Этапы обращения больного за мед.помощью и характер обследования (рентгенологическое, бактериологическое)

Этапы противотуберкулезного лечения больного _____

Даты и этапы химиотерапии	Выявления МБТ		Чувствительность МБТ	Основные клинико-рентгенологические результаты лечения
	Микроскопия	Культуральное		
а) дата начала 1-го курса химиотерапии _____ Препараты: (дозы, частота и длительность приема), в т.ч.: (например) Изониазид, 300 мг, 6 мес. ежедневно. Рифампицин 450 мг, 6 мес. ежедневно Стрептомицин 1 г 2 мес. внутримышечно ежедневно Дата окончания 1-го курса _____				
б) дата начала 2-го курса химиотерапии _____ Препараты: (дозы, частота и длительность приема), в т.ч.: Дата окончания 2-го курса _____				
в) дата начала 3-го курса химиотерапии _____ И т. д.				

**КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
О БОЛЬНОМ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ**

Ф.И.О. _____ Возраст _____, пол _____

Адрес _____

Факторы риска развития ПРТ _____

Даты и этапы химиотерапии	Результаты выявления МБТ		Чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам	Рентгенологическая картина	Клинические проявления заболевания
	микроскопия мазка	культуральное исследование			
а) дата установления диагноза _____					
б) дата начала 1-го курса химиотерапии _____ Препараты: (дозы, частота и длительность приема), в т.ч.: Изониазид Рифампицин					
в) дата окончания 1-го курса химиотерапии _____					
г) дата начала 2-го курса химиотерапии _____ Препараты: (дозы, частота и длительность приема), в т.ч.:					
д) дата окончания 2-го курса химиотерапии, _____					
г) Дата начала 3-го курса химиотерапии _____ и т. д.					

Вывод: _____

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА

Изониазид

Синонимы: изониазид, тубазид, INH, римифон, никозид и другие.

Форма выпуска: порошок,

таблетки по 100 и 300 мг,

раствор для инъекций: 25 мг/мл в ампулах по 2 мл;

10% раствор в амп. по 5 мл (N 10).

Общая информация. Изониазид — гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) — обладает высокой бактерицидной активностью, подавляя размножение МБТ.

К этому же классу препаратов относятся: фтивазид (изоникотаил гидразон), салюзид, салюзид растворимый, метазид.

Представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса с температурой плавления 170°C, растворяющийся в воде и спирте. Стерилизация раствора осуществляется нагреванием до 120° в течение 12 мин.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и легко проникает во все биологические жидкости и ткани. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 1–2 ч, а в последующие 6 ч снижается на 50% и более. Однако в крови и тканях эффективные концентрации могут сохраняться в течение 12–24 ч.

Препарат равномерно распределяется в организме, проникает в клетки, в том числе в макрофаги, а также в зоны некроза.

Инактивация осуществляется преимущественно в печени путем ацетилирования с помощью фермента N-ацетилтрансферазы. Период полураспада изониазида в плазме, т.е. способность к инаktivации генетически детерминирована и варьирует от 30 до 180 мин. У «сильных инаktivаторов» в моче, собранной за сутки после приема тест-дозы изониазида оказывается менее 10% неизмененного лекарства, у «средних инаktivаторов» — от 10 до 13 %, у «слабых инаktivаторов» — более 13% препарата. Соотношение быстрых и медленных ацетилляторов в большинстве стран Европы составляет 1:1. Продукты инаktivации практически не обладают антибактериальной активностью.

Выводится из организма главным образом почками в течение 24 ч, в основном в виде инаktivированных метаболитов.

Антибактериальная активность. Изониазид обладает чрезвычайно сильным бактериостатическим и бактерицидным действием против чувствительных к нему микобактерий туберкулеза человека, которое проявляется даже в дозе 0,2 мкг/мл. Несколько менее чувствительны микобактерии бычьего и птичьего видов. Антибактериальная активность против атипичных, утративших вирулентность микобактерий, против кислотоупорных сапрофитов, против других патогенных микробов отсутствует. Перекрестной устойчивости к противотуберкулезным препаратам других групп не наблюдается.

Большинство исследователей отмечают, что антибактериальный эффект в большей степени зависит от максимальных («пиковых») концентраций препарата в крови и тканях, чем от продолжительности контакта МБТ с препаратами.

Механизм действия изониазида основан главным образом на подавлении синтеза микобактериальной ДНК. Кроме того, изониазид угнетает синтез фосфолипидов МБТ и нарушает целостность их стенки, а также блокирует различные окислительные процессы в микробной клетке.

Влияние на макроорганизм изониазида многообразно. В нервной системе несколько усиливаются процессы торможения. Замедляется частота сердечных сокращений. Эндокринные органы реагируют стимуляцией выработки гипофизом АКТГ, корой надпочечников — глюкокортикоидов. Одновременно отмечаются другие эффекты глюкокортикоидного влияния, в частности замедление и уменьшение развития воспалительных тканевых отеков, может замедляться заживление ран. Нарушаются процессы обмена витаминов — пиридоксина, аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина, пантотеновой кислоты.

Способы введения и дозы. Изониазид обычно назначают перорально, но при распространенных формах заболевания его можно вводить парентерально (внутримышечно и внутривенно), интратрахеально, эндоплеврально, внутрибрюшинно. При струйном внутривенном введении, которое лучше производить после завтрака, продолжительность вливания не должна быть менее 45 с. После внутривенного введения препарата необходим покой в постели в течение 1–1,5 ч. Скорость внутримышечного введения не лимитируется. Порошкообразный препарат можно распылять внутрикавернозно. При местном введении изониазида для достижения суммарной суточной дозы нужно дополнительно принимать препарат внутрь или парентерально.

Целесообразно введение препарата 1 раз в сутки (лучше натощак или не ранее, чем через 30–60 мин после еды) в дозах 5–10 мг/кг массы тела, что для взрослого человека нормальной упитанности составит 300–600 мг.

При прерывистом введении доза препарата увеличивается: до 10 мг/кг (три раза в неделю) и 15 мг/кг (два раза в неделю), т.е. до 600–900 мг.

При проведении превентивной терапии (или химиофилактики) доза препарата не превышает 300 мг в сутки.

Для сильных инактиваторов доза увеличивается и допускается 2-х разовый (с интервалом 12 ч) прием препарата; для слабых — уменьшается. Превышение дозы 0,9 г в сутки заметно учащает и утяжеляет побочные явления. У больных с нарушением функции почек рекомендован интермиттирующий прием препарата в дозе 5–7 мг/кг в сутки.

Изониазид — единственный противотуберкулезный препарат для которого не установлено четкой корреляции между лабораторными данными об устойчивости к МБТ и клинической эффективностью. Поэтому его целесообразно применять (в больших дозах) несмотря на выявленную ЛУ.

Побочные эффекты возникают у небольшой части больных и, как правило, не требуют продолжительной отмены препарата

Со стороны нервной системы это некоторая эйфория, нарушение сна, головные боли, головокружения, крайне редко — ослабление памяти, еще реже — галлюцинации. По прошествии нескольких недель или месяцев лечения могут возникать признаки нейропатии: парестезия и гипостезия концов пальцев рук и ног, позднее — моторные нарушения (трудно сжимать пальцы рук в кулаки, опираться на пальцы ног), атрофии мышц, парезы. Нейропатии чаще наблюдаются у медленных инактиваторов препарата.

Кожные проявления могут носить характер аллергических (зуд, покраснения кожи) или глюкокортикоидных (угревая или мелко-гнойничковая сыпь).

Гормональные нарушения изредка вызывают гинекомастию у мужчин и меноррагию у женщин.

Токсические поражения печени являются наиболее серьезными осложнениями. Вначале повышаются показатели аланиновой и аспарагиновой трансаминафераз, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы крови. Затем повышается содержание билирубина и, наконец, развертывается полная картина токсического медикаментозного гепатита с желтухой, увеличением печени, ухудшением аппетита и диспептическими явлениями.

Кардиотоксические реакции чаще возникают у медленных ацетиляторов и больных ИБС на фоне внутривенного введения препарата.

Побочные проявления чаще возникают у алкоголиков, у больных с хронически текущим или латентным вирусным гепатитом, с выраженными нарушениями функции печени, а также у больных с почечной недостаточностью.

Взаимодействие с другими препаратами. Изониазид весьма активно взаимодействует с другими лекарствами (как противотуберкулезными, так и из других лекарственных групп), что требует повышенного внимания к состоянию пациентов (см. табл. 15).

Взаимодействие изониазида с другими лекарствами

Лекарства	Эффекты при одновременном приеме изониазида
Рифампицин	Повышение концентрации свободного рифампицина в крови, увеличение частоты медикаментозного гепатита
Стрептомицин	Замедление выведения изониазида и стрептомицина с мочой, увеличение частоты нейротоксических осложнений
Пиразинамид	Задерживает выведение с мочой изониазида, увеличивает риск токсических осложнений
Протионамид	Увеличение концентрации протионамида в крови
Циклосерин	Увеличение частоты и выраженности побочных реакций со стороны центральной нервной системы
ПАСК	Увеличение концентрации изониазида в крови
Антациды	Снижение всасываемости изониазида и концентрации его в крови
Антикоагулянты кумаринового типа	Увеличение риска геморрагии
Противосудорожные средства (карбамазепин и др.)	Снижение метаболизма и повышение концентрации противосудорожного средства
Барбитураты	Усиление гепатотоксичности изониазида
Блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол)	Замедление распада изониазида
Витамин Д	Снижение печеночного метаболизма витамина Д
Дисульфирам (тетурам)	Нарушение функции центральной нервной системы
Инсулин	Усиление всасывания изониазида, повышение концентрации инсулина в крови
Кортикостероиды	Нарушение метаболизма кортикостероида
Нейролептики (галоперидол)	Возрастание концентрации нейролептика в крови
Парацетамол	Увеличение токсичности парацетамола

Профилактика осложнений:

- Постоянное с самого начала лечения применение гепатопротекторов: эссенциале или ноотропил (по 1,2–2,4 г)+рибоксин (0,6–0,9 г), особенно у лиц с заболеваниями печени.
- Применение глютаминовой кислоты и пиридоксина (60–100 мг в сутки), особенно у лиц с быстрым типом ацетиллирования, при сопутствующем сахарном диабете и заболеваниях нервной системы, а также при прерывистом приеме большой дозы препарата 2–3 раза в неделю.
- Для исключения кардиотоксических реакций (особенно у больных с ИБС) рекомендован профилактический прием рибоксина.
- Систематический биохимический мониторинг состояния печени (активности сывороточных трансаминаз).
- Своевременная (до возникновения гипербилирубинемии и всей картины гепатита) отмена препарата и коррекция лечения.
- Исключить прием алкоголя.
- При появлении побочных реакций следует, по возможности, исключить сочетанный прием других (нетуберкулезных) лекарственных средств.
- Возникновение неврологических нарушений требует прекращения на значительное время приема изониазида, введения витаминов группы В, глютаминовой кислоты, реланиума, применения физиопроцедур, массажа и лечебной гимнастики.
- В случаях возникновения токсического гепатита после прекращения лечения всеми гепатотоксичными препаратами проводится терапия диетой, введением растворов глюкозы с витаминами, всеми видами дезинтоксикации и гепатопротекторами.
- Для профилактики и лечения кардиотоксических реакций у больных ИБС рекомендовано назначить рибоксин.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к препарату;
- тяжелые заболевания печени.

Относительными противопоказаниями служат: эпилепсия, психозы, склонность к судорожным припадкам, перенесенный ранее полиомиелит, функциональная недостаточность печени и почек.

Передозировка. При передозировке препарата в течение 30–80 мин у больного могут появиться тошнота, рвота, головокружение, ухудшение зрения, слуха и невнятная речь. Тяжелая интоксикация ведет к развитию комы, которой предшествуют угнетение дыхания и ступор; могут отмечаться судороги.

Рвота и промывание желудка в первые часы после приема повышенной дозы изониазида могут облегчить состояние больного, затем необходимо провести гемодиализ. Для предотвращения периферического неврита следует вводить больному большие дозы пиридоксина.

Хранение

Таблетки изониазида следует хранить в темном месте в плотно закрытых контейнерах, а растворы для инъекций — в ампулах также в защищенном от света месте.

Пиразинамид

Синонимы: тизамид, кавизид, тебразид, зинамид и другие.

Форма выпуска: таблетки по 400 и 500 мг

Общая информация. Пиразинамид — синтетический аналог никотиамида, который оказывает слабое бактерицидное, но сильное *стерилизующее действие* на МБТ, особенно в относительно кислой внутриклеточной среде макрофагов и в очагах острого воспаления. Является белым кристаллическим порошком, растворимым в воде при нагревании.

Пиразинамид быстро всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани организма. Пиковые концентрации достигаются в плазме крови через 2 ч после приема, период полувыведения в плазме составляет примерно 10 ч. Метаболизируется главным образом в печени и выделяется в виде метаболитов и частично в неизмененном виде с мочой и калом.

Антибактериальная активность в отношении МБТ проявляется в кислой среде в концентрации 10–12 мкг/мл. По степени активности против микобактерий туберкулеза человеческого типа уступает изониазиду и многим другим ПТП. Однако действует на МБТ, устойчивые к другим препаратам, расположенные как вне, так и внутриклеточно. На микобактерии бычьего типа и атипичные микобактерии действие препарата слабое. На другие патогенные микробы не влияет. Лекарственная устойчивость к препарату развивается достаточно редко.

Препарат особенно эффективен в течение первых 2 мес. лечения, когда имеют место острые воспалительные изменения.

Механизм действия на МБТ не вполне ясен, однако важнейшим условием его антимикробной активности является превращение в пиразинкарбоновую кислоту.

Применение и дозировка. Препарат применяется в составе комбинации основных ПТП в течение первого этапа химиотерапии, а также на последующих его этапах при наличии полирезистентности к другим основным противотуберкулезным препаратам.

Целесообразно назначение препарата 1 раз в сутки (натощак или через 30–60 мин после еды) в дозах 25 (20–30) мг/кг массы тела, что для взрослого нормальной упитанности составит приблизительно 2,0 г. При интермиттирующем применении доза препарата увеличивается: до 30–50 мг/кг (три раза в неделю) и до 40–70 мг/кг (два раза в неделю). Максимальная суточная доза в этом случае может достигать до 3–4 г.

Побочные эффекты возникают достаточно редко.

Аллергические реакции (дерматиты, эозинофилия) возникают редко, однако некоторые больные жалуются на прилив крови к кожным покровам.

Бывают *диспептические нарушения*, может ухудшиться аппетит.

В начальных фазах лечения часто наблюдается умеренное повышение концентрации трансаминазы в сыворотке крови, однако тяжело протекающий лекарственный гепатит — явление довольно редкое.

В результате ингибирования почечной канальцевой секреции может наблюдаться гиперурикемия, часто бессимптомная.

В результате накопления мочевой кислоты могут появляться *боли подагрического характера, артралгия* (в частности, плечевых суставов).

У больных диабетом может повышаться уровень глюкозы в крови.

Очень редко может наблюдаться *никотиноподобный эффект* — гиперемия кожи головы, груди. легкий зуд и покалывание кожи.

Лекарственное взаимодействие. Пиразинамид практически несовместим с ацетилсалициловой и аскорбиновой кислотами, контрастными веществами, содержащими йод. Препарат задерживает выведение с мочой изониазида, рифампицина и стрептомицина.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями:

– Тщательное мониторирование уровня глюкозы в крови у больных с сахарным диабетом.

- При обострении или развитии подагры необходимо назначение аллопуринола и анальгетиков.
- При лабораторных признаках поражения печени показано назначение гепатопротекторов.
- Частота и тяжесть осложнений (особенно гиперурикемии и артралгии) значительно уменьшается при интермиттирующем приеме.
- Для уменьшения риска развития токсических реакций при совместном приеме с изониазидом у медленных ацетиляторов ГИНК пиразинамид рекомендуется принимать через 5 ч после приема изониазида и других ПТП.
- Никотиноподобный эффект купируется приемом аскорбиновой кислоты (0,5–1,0 в сутки).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к препарату;
- тяжелые заболевания печени.

Передозировка описана в виде острого нарушения функции печени и уремии. При этом применяют симптоматическое лечение. Введение рвотных средств и промывание желудка могут облегчить состояние больного, если эти меры приняты в течение первых часов после приема большой дозы препарата. Специального антидота для пиразинамида не существует.

Хранение таблеток следует проводить в защищенном от света месте в плотно закрытых упаковках при температуре не выше 20°C.

Этамбутол

Синонимы: миамбутол, диамбутол, тубетол, апобутал и другие.

Форма выпуска: таблетки по 100 и 400 мг.

В настоящее время наряду с таблетированной формой препарата создана инъекционная форма (в ампулах по 4,0 10% раствора) под названием *миамбутол* (производитель — Lederle Arzneimittel GmbH & Co).

Общая информация. Препарат выделен в 1961–1962 гг. Активное вещество — этамбутола гидрохлорид. Является синтетическим производным 1,2-этандиамина. Представляет собой белый кристаллический порошок хорошо, растворяющийся в воде. Растворы устойчивы при нагревании.

Препарат быстро всасывается из ЖКТ: пиковые концентрации в плазме отмечаются через 2–4 ч после приема. Одновременный прием пищи замедляет всасывание этого препарата. Период полувыведения составляет 3–4 ч. Этамбутол выводится в основном с мочой, как в неизменном виде, так и в виде неактивных метаболитов.

Антибактериальная активность. Препарат обладает выраженной бактериостатической активностью в отношении *M. tuberculosis*, *M. bovis* и некоторых нетуберкулезных микобактерий. Подавляет размножение МБТ устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Перекрестной устойчивости к другим препаратами не создает. Используется также для предупреждения и замедления процесса развития лекарственной устойчивости.

Механизм действия основан на подавлении синтеза микобактериальной РНК, в результате чего блокируется биосинтез клеточной стенки. Действует этамбутол в основном бактериостатически.

Применение и дозировка. Препарат применяется в составе комбинации основных ПТП в течение первого этапа химиотерапии, а также на последующих его этапах при наличии полирезистентности к другим основным противотуберкулезным препаратам.

Целесообразен прием препарата 1 раз в сутки (натощак или не ранее, чем через 2 ч после завтрака или обеда). Взрослым больным препарат назначают в дозе:

- 15–25 мг/кг массы тела (ежедневно), что составляет 1,6– 2,0 г;
- 25–35 мг/кг (3 раза в неделю);
- 40–50 мг/кг (2 раза в неделю).

Детям обычно назначают в дозе не выше 15 мг/кг массы тела.

Растворимый этамбутол может применяться также для ингаляций, для внутривенного или внутримышечного введения.

Этамбутол является единственным противотуберкулезным препаратом, активность которого в комбинации с другими ПТП увеличивается при интермиттирующем приеме.

Дозы должны быть тщательно рассчитаны, с тем, чтобы избежать интоксикации; для больных с нарушениями функции почек дозы необходимо уменьшать.

Побочные реакции возникают сравнительно редко. Вероятность их развития значительно увеличивается у лиц с нарушениями функции почек.

Наиболее грозное осложнение — *неврит зрительного нерва*, который является дозозависимым феноменом и может привести к снижению остроты зрения, а также нарушению полей зрения и цветового восприятия. Изменения на ранней стадии, как правило, обратимы, однако при продолжении введения препарата может произойти потеря зрения.

Иногда наблюдаются признаки *периферических невритов*, преимущественно в области нижних конечностей, а также головокружение и депрессия.

Препарат несколько нарушает *обмен* витаминов, снижая содержание пиридоксина, тиамина и никотиновой кислоты. Стимулирует гипофизарно-надпочечниковую систему.

Иногда может вызвать потерю аппетита, тошноту или диспептические явления.

Аллергические реакции наблюдаются достаточно редко.

В начале лечения может наблюдаться *усиление кашля*.

Лекарственное взаимодействие. При сочетанном применении с дисульфирамом (тетурамом) наблюдается резкое повышение концентрации этамбутола в крови и проявляются токсические эффекты препарата. Этамбутол также не совместим со спермином, спермидином, препаратами магния. При одновременном приеме (в один и тот же час) с этионамидом (это не касается протионамида) возможно ослабление антимикобактериального эффекта.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями:

– Больных следует предупреждать о необходимости прекращения приема этамбутола при нарушениях остроты зрения или цветового восприятия.

– До начала лечения желательно определить функцию почек.

– Желательно избегать назначения у женщин в первые месяцы беременности.

– Регулярно проводить осмотр больных окулистом с исследованием глазного дна.

– При возникновении первых признаков неврита необходима отмена препарата, витаминотерапия, срочная консультация окулиста.

– Не назначать вместе с тетрамамом, спермином, препаратами магния.

– Соблюдать интервал не менее 1,5 ч между приемом этамбутола и этионамида.

Противопоказания:

– Известная из анамнеза гиперчувствительность к препарату.

– Неврит зрительного нерва любой этиологии в анамнезе.

– Неспособность (например, детей) сообщать о появляющихся нарушениях зрения.

– Клиренс креатинина менее 50 мл/мин.

Передозировка. В течение первых часов после отравления показано введение рвотных средств и промывание желудка, в более поздние сроки — гемодиализ. Поскольку специфических антидотов при отравлении этамбутолом нет, больному проводят симптоматическую терапию.

Хранение. Таблетки этамбутола следует хранить в плотно закрытых контейнерах или флаконах.

Стрептомицин

Синонимы: амистреп, стризолин и другие.

Форма выпуска: ампулы, флаконы по 0,5 и 1,0 г

Общая информация. Стрептомицин — антибиотик из группы аминогликозидов, продуцируемый в процессе жизнедеятельности лучистыми грибами — стрептомицетами (*Streptomyces griseus*), был выделен еще в 1944 г. Он обладает бактерицидным действием в отношении возбудителя туберкулеза и некоторых других чувствительных к нему грамотрицательных микроорганизмов.

Наиболее часто применяемый препарат — сульфат стрептомицина — порошок или пористая масса белого цвета, гигроскопичен, легко растворим в воде, практически не растворяется в спирте, быстро инактивируется при нагревании до 100 градусов. Кроме сульфата стрептомицина применяется стрептомицин-хлор-кальциевый комплекс и некоторые другие лекарственные формы.

При приеме внутрь стрептомицин плохо всасывается, но после внутримышечной инъекции быстро проникает во внеклеточные компоненты большинства тканей организма и достигает бактерицидных концентраций. Небольшое количество препарата поступает в спинномозговую жидкость; при воспалении мозговых оболочек концентрация повышается. Период полувыведения из плазмы обычно составляет 2–3 ч, но значительно удлиняется в организме новорожденных и престарелых, а также больных с тяжелыми нарушениями функции почек. Выделяется препарат почками в неизменном виде в течение 12 ч.

Антибактериальная активность стрептомицина характеризуется широким спектром антимикробного действия в отношении сохранивших чувствительность МБТ большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. Устойчивость микобактерий к стрептомицину может возникать очень быстро (в течение 1–2 мес.) при монотерапии или недостаточной дозе препарата.

Препарат плохо преодолевает клеточные и тканевые мембраны, не действует на микробы, находящиеся внутри клеток в результате незавершенного фагоцитоза, в очагах казеозного некроза, в туберкулемах, а также в кислой среде. Действует только на внеклеточно расположенные и активно метаболизирующие бактерии.

Механизм действия. Бактерицидный эффект реализуется путем подавления синтеза белка в микробной клетке, пребывающей в стадии размножения.

Применение и дозировка. Применяется для лечения впервые выявленных больных туберкулезом вместе с другими эссенциальными ПТП, а также у повторно леченных пациентов при сохранении чувствительности к препарату.

Стрептомицин следует вводить в глубокие мышечные ткани один раз в сутки, разводя препарат в воде для инъекций, изотоническом растворе хлорида натрия или растворе новокаина. *Взрослым больным препарат назначают в дозе:*

- 15 мг/кг массы тела (ежедневно), обычно по 1,0 г;
- 20–30 мг/кг (2 и 3 раза в неделю), но не более 1,5 г на введение.

Больным старше 60 лет рекомендуется вводить препарат в дозе не более 750 мг в сутки.

Детям препарат рекомендуется назначать с 2–3-летнего возраста, обычно в дозе не выше 20–30 мг/кг массы тела (не более 1,5 г).

Препарат применяется также в виде ингаляций, для эндолюмбальных, интраплевральных, полостных введений.

Побочные реакции могут возникать достаточно часто.

Больных могут беспокоить *боли в месте введения препарата*, возможно образование стерильных абсцессов.

Дерматиты и другие аллергические реакции встречаются часто и бывают довольно тяжелыми.

Возможно *поражение VIII пары черепномозговых нервов*, которое проявляется головными болями, головокружениями, появлением шума в ушах, ухудшением слуха.

Нередки проявления *нефротоксичности препарата*, которые могут проявляться появлением протеин-, цилиндр- и эритроцитурии. Однако по сравнению с канамицином нефротоксичность стрептомицина ниже, так как он диффундирует по всем участкам почечных канальцев.

Наличие у больного почечной недостаточности значительно повышает риск и частоту возникновения нейро- и ототоксических осложнений.

Взаимодействие с другими препаратами. Больным, получающим инъекции стрептомицина, нельзя назначать другие ототоксичные или нефротоксичные препараты, к которым относятся прочие аминогликозидные антибиотики, амфотерицин В, цефалоспорины, этакриновая кислота, циклоспорин, фуросемид и ванкомицин. Стрептомицин может усиливать эффект нейромышечных блокаторов (анастетиков и миорелаксантов), применяемых при анестезии.

Сочетание с бисептолом, линкомицином, фузидином, олеандомицином уменьшает антимикробный эффект в отношении неспецифической микрофлоры.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями

– Мониторировать функцию почек и остроту слуха в процессе лечения.

– При возникновении осложнений введение стрептомицина прекращают, назначают пантотенат кальция, пиридоксин, десенсибилизирующие средства. В случае возникновения анафилактического шока — весь комплекс противошоковых мероприятий, включая введение больших доз глюкокортикоидов.

– Недопустимо одновременное назначение стрептомицина с мочегонными, с ото- и нефротоксическими препаратами и другими аминогликозидами!

– Курс лечения не должен превышать 2–3 мес.

Противопоказания:

– гиперчувствительность к стрептомицину;

– поражение слухового нерва или ослабление слуха;

– миастения;

– беременность.

Передозировка. При передозировке хорошие результаты дает гемодиализ. Поскольку специфических антидотов при отравлении стрептомицином нет, больному рекомендуется проводить симптоматическую терапию.

Хранение. Активность вскрытого раствора препарата сохраняется в течение 48 ч при комнатной температуре и до 14 дней при хранении в холодильнике. Порошок для инъекций следует хранить в темноте, в плотно закрытых флаконах.

Канамицин

Синонимы: кантрекс, камаксин, япамицин и другие.

Форма выпуска: флаконы по 250, 500 мг и 1 г и в ампулах, содержащих 5–10 мл 5% раствора

Общая информация. Канамицин — антибиотик из группы аминогликозидов выделен из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces kanamyceticus*. Активное вещество — канамицина сульфат.

Представляет собой горьковатый белый порошок или пористую массу. Хорошо растворяется в воде, не растворяется в спирте.

Канамицин, как и стрептомицин, плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Наибольшая концентрация препарата в крови наблюдается в первые 1–2 ч и остается эффективной в течение 5–8 ч. Выведение препарата с мочой может нарушаться при почечной недостаточности. Тогда частота и выраженность побочных явлений возрастают.

Антибактериальная активность. Обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе в отношении микобактерий туберкулеза, большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий (стафилококки, кишечная палочка, шигелла, сальмонелла, протей, гонококки, менингококки, Клебсиелла пневмонии). Как и стрептомицин, плохо преодолевает клеточные и тканевые мембраны и не активен в отношении внутриклеточно расположенных и метаболически неактивных популяций МБТ. В целом, канамицин действует на микобактерии слабее, чем стрептомицин, но активен в отношении устойчивых к стрептомицину штаммов МБТ. Устойчивость к канамицину развивается достаточно быстро, особенно при неадекватном назначении препарата. Обладает перекрестной ЛУ с амикацином.

Механизм действия канамицина близок к стрептомицину. Препарат блокирует специфические протеины рибосом и препятствует правильному включению аминокислот в растущую полипептидную цепь.

Применение и дозировка. Применяется для лечения больных туберкулезом с ЛУ к стрептомицину. Методика введения аналогична стрептомицину.

Взрослым больным препарат назначают в дозе: 15 мг/кг массы тела (ежедневно или 6 раз в неделю), обычно 1 г; 15–30 мг/кг (2 и 3 раза в неделю), но не более 1,5 г на введение.

Детям препарат рекомендуется назначать с 2–3-летнего возраста, обычно в дозе не выше 15–25 мг/кг массы тела (не более 1,5 г).

Препарат применяется также в виде ингаляций, для эндолюмбальных, интраплевральных, полостных введений.

Побочные реакции и борьба с ними аналогичны стрептомицину. Наиболее часто возникают явления ототоксичности, нарушения слуха, головокружения, а также обратимые проявления нефротоксичности (которые однако могут быть более выражены).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к канамицину;
- поражения слухового нерва любого генеза;
- выраженные нарушения функции почек;
- беременность (особенно первая половина).

Взаимодействие с другими препаратами, передозировка и хранение — аналогично стрептомицину.

Амикацин

В Республике Беларусь зарегистрирован под названием *Амикин* (Bristol-Myers Squibb Company, США).

Синонимы: амикин, амикозит, селемицин и другие.

Форма выпуска: раствор для инъекций (2 или 4 мл — 0,1, 0,25, 0,5 и 1 г) в ампулах или флаконах.

Общая информация. Амикацин — полусинтетический антибиотик из группы аминогликозидов III поколения. Активное вещество — амикацина сульфат. По физическим свойствам близок к канамицину.

Амикацин быстро всасывается после внутримышечного введения и быстро распределяется в экстрацеллюлярную жидкость. Выделяется из организма в неизменном виде с мочой главным образом за счет гломерулярной фильтрации. Около 20% антибиотика связывается с белками сыворотки. Эффективные концентрации антибиотиков присутствуют в крови в течение 12 и более часов. Бактериостатическая концентрация препарата в сыворотке крови сохраняется у 90% пациентов в течение 24 ч.

Антибактериальная активность. Амикацин (или амикин) обладает более широким спектром антибактериальной активности, чем стрептомицин и канамицин. Доказана его бактерицидная активность в отношении большинства грамотрицательных (*Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiela*, *Enterobacter-Serratina*, *Salmonella*, *Shigella*, *Mima-Herella*, *Citrobacter-freundii*, *Providencia*, *Mycobacterium tuberculosis* и др.) и многих грамположительных возбудителей (в частности, *Streptococcus pneumoniae* и *Diplococcus*).

Особенности молекулярной структуры амикацина являются причиной его устойчивости к инактивирующим ферментам бактерий. Из 30 ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, лишь один разрушает амикацин. По этой причине амикацин (амикин) действует на штаммы, устойчивые к аминогликозидам 1 и 2-го поколения и некоторые штаммы резистентные к нетромицину. В отношении МБТ обладает перекрестной ЛУ с канамицином.

Механизм действия — аналогичен другим аминогликозидам.

Применение и дозировка. Применяется для лечения больных туберкулезом с ЛУ к стрептомицину, а также для терапии сопутствующего параспецифического воспалительного процесса в легких и других органах.

Препарат чаще вводят внутримышечно; возможно также внутривенное введение (струйное в течение 2 мин или капельное). Благодаря фармакокинетическим параметрам обосновано введение препарата 1 раз в сутки. Однократное введение амикина в большой дозе (15–20 мг/кг массы пациента) повышает бактерицидную активность и продолжительность постантибиотического действия. При этом не только не наблюдается усиления токсичности, но снижается аккумуляция препарата в корковом слое почек и риск его нефротоксического действия. Такой режим введения обладает существенными экономическими преимуществами.

Взрослым больным препарат назначают в дозе:

- 15–20 мг/кг (ежедневно или 6 раз в неделю), обычно не более 1–1,5 г;
- 15–30 мг/кг (2 и 3 раза в неделю), но не более 1,5 г на введение.

Детям препарат рекомендуется назначать с 2–3-летнего возраста, обычно в дозе не выше 15–25 мг/кг массы тела (не более 1–1,5 г).

Препарат применяется также в виде ингаляций, для эндолюмбальных, интраплевральных, полостных введений.

Побочные реакции и борьба с ними аналогичны стрептомицину и канамицину.

Особенностью торговой марки препарата Амикин (Bristol-Myers Squibb, США) является низкое содержание в нем изомера ВВ-К 29 (менее 1%), который определяет нефротоксичность амикацина. Содержание данного изомера колеблется в пределах 9–14% в препаратах различного производства. Поэтому амикин обладает наименьшим уровнем ото- и нефротоксичности и в меньшей степени, чем нетилмицин вызывает фосфолипидурию.

Противопоказания:

- индивидуальная гиперчувствительность к амикацину;
- поражения слухового нерва любого генеза;
- выраженные нарушения функции почек;
- беременность (особенно первая половина).

Взаимодействие с другими препаратами, передозировка и хранение — аналогичны стрептомицину и канамицину.

Капреомицин

Синонимы: капастан и другие.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций во флаконах, содержащих 1000 ед. препарата, что соответствует 1 г капреомицина.

Общая информация Капреомицин — бактерицидный препарат из класса аминогликозидов, получаемый из *Streptomyces Capreolus*. Активное вещество — капреомицина сульфат. Капреомицин значительно более дорогой, чем остальные аминогликозиды, но обладают активностью в отношении штаммов МБТ, устойчивых к стрептомицину, канамицину и амикацину. По своей структуре является макроциклическим полипептидом.

Капреомицин не всасывается из желудочно-кишечного тракта и вводится только внутримышечно. Максимальная концентрация в крови создается через 1–2 ч после введения. Выводится, в основном, в неизмененном виде почками.

Антибактериальная активность и механизм действия. Капреомицин относится к ПТП узконаправленного действия; обладает бактерицидной активностью преимущественно в отношении возбудителя туберкулеза. При других микобактериальных инфекциях менее эффективен. Капреомицин не обладает перекрестной устойчивостью с другими аминогликозидами. Предполагается, что механизм антибактериальной активности аналогичен другим аминогликозидным антибиотикам.

Применение и дозировка. Применяется для лечения больных туберкулезом с ЛУ к стрептомицину, канмицину и амикацину.

Флаконы с препаратом растворяют в 2 мл 0,9% стерильного водного раствора хлорида натрия или воды для инъекции. Для полного растворения необходимо 2–3 мин.

Препарат вводится глубоко в мышцы. Обычная дозировка (при ежедневном применении) составляет 1 г в сутки и не должна превышать 20 мг/кг в течение 40–120 дней. После этого срока дозу необходимо уменьшить, вводя препарат 2–3 раз в неделю, так как в этот период резко увеличивается риск развития побочного действия.

Применять препарат детям не рекомендуется.

Побочные реакции в целом аналогичны тем, которые имеют место при применении других препаратов данной группы.

Больных может беспокоить *боль в месте введения препарата*, возможно образование стерильных абсцессов.

Ототоксическое действие проявляется главным образом шумом в ушах и головокружением и значительно меньшим риском потери слуха.

Нефротоксичность сопровождается повышением мочевины и креатинина в плазме крови, появлением протеинов, цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов в моче. Описаны случаи токсического нефрита и электролитные нарушения.

Редко наблюдается *ухудшение показателей функционального состояния печени и периферической крови* (лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия, редко — тромбоцитопения). В отличие от других препаратов данной группы при длительном применении капреомицина возможно развитие гипокалиемии.

Дерматиты и другие аллергические реакции встречаются реже, чем при лечении другими препаратами.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями:

- по возможности препарат не следует назначать больным с нарушениями слуха и функции печени;
- в процессе лечения необходимо регулярное мониторирование функции почек, уровня мочевины, калия и других электролитов в крови;
- препарат противопоказан беременным женщинам, его не следует назначать детям;
- нельзя назначать одновременно с другими нефро- и ототоксическими препаратами.

Противопоказания:

- индивидуальная гиперчувствительность к препарату;
- ранний детский возраст;
- беременность;

– выраженные функциональные нарушения слуха, печени и почек.

Взаимодействие с другими препаратами, передозировка и хранение — аналогичны другим аминогликозидным антибиотикам.

Рифабутин

В Республике Беларусь зарегистрирован под названием *Микобутин (PHARMACIA & UPJOHN)*.

Форма выпуска: Капсулы 150 мг в прозрачных блистерах по 30 капсул в упаковке.

Общая информация. Рифабутин (микобутин) является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра, относящимся к группе ансамицинов. Обладает высокой *бактерицидной* активностью в отношении кислотоустойчивых бактерий, включая атипичные и полирезистентные микобактерии. Рифабутин в химическом отношении является 4-дезоксо-3,4-[2-спиро-(N-изобутил-4-пиперидил)-2,5-дигидро-1H-имидазо]-рифамицин S.

Рифабутин быстро абсорбируется и максимальная концентрация препарата в плазме достигается примерно через 2–4 ч после приема внутрь. Уровень препарата в плазме поддерживается выше минимальной ингибирующей концентрации для МБТ до 30 ч с момента приема. Рифабутин хорошо проникает в органы и ткани организма за исключением мозга. В частности, концентрация рифабутина в легочной ткани человека через 24 ч после приема в 5–10 раз превышала концентрацию препарата в плазме крови, в спинномозговой жидкости — в 2–3 раза. Способность рифабутина проникать внутрь клеток является очень высокой. Это обстоятельство, очевидно, играет ключевую роль в обеспечении высокой эффективности рифабутина против внутриклеточных патогенов, таких как микобактерии.

Рифабутин и его метаболиты выводятся в основном с мочой. Период полувыведения рифабутина у человека составляет приблизительно 35–40 ч.

Таким образом, рифабутин обладает рядом преимуществ в сравнении с рифампицином: более длительным периодом полувыведения из плазмы крови, более высокой (в 3–4 раза) способностью проникать внутрь клеток и воздействовать на внутриклеточно расположенного возбудителя), обеспечивает более высокую концентрацию в тканях и устойчивость к инактивирующим воздействиям в желудочно-кишечном тракте.

Антибактериальная активность. Рифабутин обладает широким спектром антимикробной активности. Он значительно более активен, чем рифампицин в отношении *M. avium-intracellulare complex* или MAC (почти в 10 раз), *M. tuberculosis*, *M. Leprae* (в 4–16 раз). Препарат обладает также высокой бактерицидной активностью в отношении атипичных микобактерий, включая *M. kansasii*, стафилококков, стрептококков группы А, *N. Gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. Influenzae*, *H. ducrey*, *C. jejuni*, *H. pylori*, *C. trachomatis*, *T. Gondii*. Он обладает слабой активностью в отношении *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas species*. Исследования *in vitro* показали, что 30–40% штаммов *M. tuberculosis*, проявляющих резистентность к рифампицину, являются чувствительными к рифабутину, что указывает на неполную перекрестную резистентность между этими двумя антибиотиками.

Результаты ряда клинических и экспериментальных исследований показывают, что частота резистентности к рифабутину, а также риск развития вторичной устойчивости к данному препарату значительно ниже таковых к рифампицину.

Механизм действия. Рифабутин, как и рифампицин ингибирует рибонуклеиновую кислоту МБТ. Однако выявлена разница между двумя препаратами в молекулярном средстве к N-субъединице РНК-полимеразы.

Более высокая эффективность рифабутина по сравнению с рифампицином обусловлена способностью воздействовать на биосинтез ДНК микобактерий (в т.ч. резистентных к рифампицину) в концентрациях в 8 раз более низких.

Применение и дозировка. Рифабутин показан для лечения инфекций, вызванных *M. tuberculosis*, МАС и другими атипичными бактериями.

Препарат может назначаться перорально один раз в день независимо от приема пищи.

При монотерапии для профилактики МАС у больных с иммунодефицитом: 300 мг (2 капсулы). в течение 6 мес.

При нетуберкулезной микобактериальной инфекции: 450–600 мг (3–4 капсулы) в течение до 6 мес. с момента получения негативного посева.

При хроническом полирезистентном туберкулезе легких: 300–450 мг (2–3 капсулы) в течение до 6 мес. с момента получения негативного посева.

При вновь диагностированном легочном туберкулезе: 150 мг (одна капсула) в течение 6 мес. Эта доза соответствует по эффективности приему 600 мг рифампицина.

Эффективность интермитирующего приема препарата в сравнении с ежедневным до настоящего времени не изучена.

Побочные реакции при приеме рифабутина (микобутина) наблюдаются значительно реже, чем при приеме рифампицина. Наиболее часто встречающиеся побочные реакции (в порядке убывания) были связаны с:

- реакцией желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, желтуха);
- реакции со стороны кровеносной или лимфатической систем (лейкопения, тромбоцитопения и анемия);
- реакцией скелетно-мышечной системы (артралгия и миалгия);
- гиперчувствительностью (лихорадка, сыпь, эозинофилия, реже бронхоспазм и шок).
- обратимым увеитом (только при дозах препарата более 1000 мг в сутки или при комбинации рифабутина с кларитромицином).

Взаимодействие с другими препаратами. Рифабутин, как и рифампицин, индуцирует ферменты семейства цитохрома Р 450 и тем самым может влиять на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизируемых этими ферментами (однако в меньшей степени, чем рифампицин). При одновременном назначении с рифабутином необходима корректировка (увеличение) дозы таких лекарственных средств (бета-адреноблокаторов, теофиллина, циклоспорина А, транквилизаторов, кортикостероидов, барбитуратов, антагонистов кальция и др.). По этой же причине при лечении рифабутином оральные контрацептивы могут быть неэффективны, и пациенту следует воспользоваться другими средствами контрацепции.

Кларитромицин и флюконазол может повышать уровень рифабутина в плазме. При назначении рифабутина с кларитромицином может отмечаться повышение уровня рифабутина в плазме.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями

В целом рифабутин вызывает значительно меньше побочных реакций, чем рифампицин. В отличие от рифампицина рифабутин может назначаться больным с нарушением функции печени и не потенцирует токсический эффект изониазида. Для уменьшения риска развития побочного действия препарата следует учитывать ряд рекомендаций.

- Пациентам, принимающим микобутин, не следует носить контактные линзы.
- Незначительные и умеренные нарушения функции печени и почек не требуют корректировки дозы. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) требуют снижения дозы на 50%.
- Во время лечения рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов, тромбоцитов и активность печеночных ферментов.
- При назначении рифабутина в сочетании с кларитромицином суточная доза рифабутина должна быть уменьшена до 300 мг из-за возможности развития увеита.

– Рифабутин не должен назначаться беременным и кормящим матерям (вследствие неизученности тератогенного действия препарата).

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость препарата;
- беременность и лактация.

При передозировке следует применять промывание желудка и диуретики. Показано проведение поддерживающей терапии и симптоматического лечения.

Фторхинолоновые антибиотики

(лемефлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин)

Синонимы лемефлоксацина: максаквин (Searle);

офлоксацина: таривид (HOECHST), заноцин (Ranbaxy), синфлокс, флоксин и др.;

ципрофлоксацина: ципробай (BAYER), цифран (Ranbaxy), ципринол (KRKA), ципролет, ципромид, ципросан, ципробид, ципрова и др.

Форма выпуска лемефлоксацина: таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг;

офлоксацина: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 100 и 200 мг препарата; раствор для инфузий во флаконах по 50 и 100 мл;

ципрофлоксацина: таблетки покрытые оболочкой по 250, 500 и 750 мг; раствор для инфузий во флаконах по 50, содержащих 100 препарата; раствор в ампулах по 10 мл, содержащих 100 мг препарата.

Общая информация. Антибактериальные препараты широкого спектра действия. Активные вещества: лемефлоксацин гидрохлорид, офлоксацин, цiproфлоксацин. По химической структуре цiproфлоксацин и офлоксацин относятся к монофторированным хинолонам, а лемефлоксацин — к дифторированным соединениям.

Фторхинолоновые антибиотики прекрасно всасываются при приеме внутрь, достигая максимальной концентрации через 1–3 ч. Наибольшей биодоступностью обладает ломефлоксацин (более 98%) и офлоксацин (85–95%). Препараты хорошо проникают в органы и ткани, а также клетки, причем концентрации равны сывороточным и даже превышают их. Наибольшей способностью накапливаться внутри клеток обладает ломефлоксацин, концентрация которого в альвеолярных макрофагах в 20 раз превышает таковую в плазме крови. Все препараты обладают низким уровнем связывания с белками (не более 10–30%). Фторхинолоны с разной интенсивностью метаболизируются в организме. Биотрансформация ломефлоксацина составляет 35%, ципрофлоксацина — 15–30%, офлоксацина — 10–15%. Ряд метаболитов, в частности у ломефлоксацина, обладают антимикробной активностью. Препараты медленно элиминируются из организма. Период полувыведения из плазмы крови для ломефлоксацина составляет 8 ч, для офлоксацина. — 6–7 ч и для ципрофлоксацина — 3–5 ч. Ломефлоксацин и офлоксацин выводятся из организма только мочой, ципрофлоксацин — с мочой и калом.

Таким образом, по фармакокинетическим параметрам ломефлоксацин и офлоксацин обладают рядом преимуществ в сравнении с ципрофлоксацином.

Антибактериальная активность. Проявляют бактерицидную активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе микобактерий туберкулеза. Доказана активность цiproфлоксацина также в отношении *M. fortuitum*. Наиболее высокая эффективность лечения наблюдается в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе множественно резистентных и вырабатывающих β -лактамазы. Резистентность к фторхинолонам развивается достаточно редко и медленно. Все фторхинолоны обладают полной перекрестной лекарственной устойчивостью между собой, но не с другими классами ПТП. С другими противотуберкулезными препаратами перекрестная устойчивость отсутствует.

Механизм действия препаратов однотипен: они ингибируют фермент ДНК-гиразу, который играет важную роль в процессе сегментарной деспирализации хромосомы во время размножения бактерий.

Применение и дозировка. Антибиотики фторхинолонового ряда используются для лечения больных с полирезистентными формами туберкулеза, но только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Ломефлоксацин применяют в дозе 15 мг/кг массы тела, обычно по 400 или 800 мг (1 раз в сутки независимо от приема пищи).

Офлоксацин — 7–15 мг/кг или 600–800 мг per os (до еды) или внутривенно капельно (1 раз в сутки).

Цiproфлоксацин — 15 мг/кг, обычно 750–1000 мг per os (до еды в 1 или 2 приема) или внутривенно капельно. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1–1,5 г.

У пожилых людей наблюдаются более высокие концентрации цiproфлоксацина в крови и тканях, что требует корректировки суточной дозы препарата.

Побочные реакции указанных препаратов представлены в табл. 16.

Таблица 16

Побочное действие фторхинолоновых антибиотиков

Побочное действие	Ломефлоксацин	Офлоксацин	Цифрофлоксацин
<i>Фотосенсибилизация:</i>	++	++	±
<i>Со стороны ЖКТ:</i> тошнота, рвота, боль в желудке, диарея.	+	++	+++
<i>Со стороны печени:</i> у больных с нарушением функции — повышение уровня трансаминаз и билирубина; гепатит.	-	+	++
<i>Со стороны ЦНС:</i> головная боль, головокружение, депрессия, неустойчивость походки; редко — судороги, нарушения чувствительности.	+	+	++
<i>Со стороны органов чувств:</i> расстройства зрения (диплопия, хроматопсия, шум в ушах, ухудшение слышимости, особенно высоких звуков).	-	+	++
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> снижение артериального давления, тахикардия.	-	-	+
<i>Со стороны кроветворения:</i> лейкопения, анемия, тромбоцитопения.	-	+	+
<i>Аллергические и иммунопатологические реакции:</i> кожные высыпания, зуд, лихорадка, отек Квинке, артралгии; очень редко петехии, геморрагические пузырьки и др. признаки геморрагического васкулита.	+	++	+
Снижение реакционной способности организма (особенно при сопутствующем приеме алкоголя).	-	+	++
Кристаллурия (при недостаточном употреблении жидкости).	-	-	+

Как видно из представленных материалов, наиболее разноплановые и выраженные проявления побочного действия имеют место при приеме ципрофлоксацина; наименьшими побочными эффектами обладает ломефлоксацин.

Лекарственное взаимодействие

На всасывание хинолонов в желудочно-кишечном тракте значительно влияет прием пищи и антацидов: алюминия, магния и сукральфата. Так, одновременное назначение ципрофлоксацина и сукральфата или применение антибиотика в течение 2 ч после приема антацидов снижает биодоступность хинолона на 21–49%. Прием ципрофлоксацина за 2 ч до сукральфата не влияет на биодоступность.

Ципрофлоксацин угнетает метаболизм эуфиллина и вызывает снижение его клиренса, тем самым повышается риск развития токсического действия эуфиллина на ЦНС. Прием ципрофлоксацина вместе с кофеином и теофиллином повышает концентрацию последних в крови и удлиняет период полувыведения кофеина. Офлоксацин и ломефлоксацин не метаболизируются в печени и не влияют на метаболизм эуфиллина (см. табл. 17). При одновременном приеме ципрофлоксацина и циклоспорина возможно увеличение концентрации сывороточного креатинина, что требует усиление контроля за данным показателем.

Сравнительное лекарственное взаимодействие хинолонов

Лекарственные препараты, взаимодействующие с хинолонами	Ломефлоксацин	Офлоксацин	Ципро-флоксацин
<i>Теофиллин</i>	±	+	++
<i>Кофеин</i>	-	-	+
Антациды	++	++	+++

Как видно, наибольшей способностью к лекарственному взаимодействию обладает ципрофлоксацин.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями

– С осторожностью назначают при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушениях мозгового кровообращения, эпилепсии, приступах судорог в анамнезе (ципрофлоксацин и офлоксацин — только по жизненным показаниям).

– С осторожностью назначают при нарушении функции почек.

– В период лечения больные не должны подвергаться ультрафиолетовому облучению (естественному и искусственному).

– У пожилых лиц необходимо уменьшить дозу ципрофлоксацина.

– В процессе приема ципрофлоксацина и офлоксацина (в меньшей степени) необходимо осуществлять контроль концентрации в крови мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз.

– При одновременном приеме хинолонов и антацидов необходимо соблюдать интервал между их приемом не менее 4-х часов, либо принимать антибиотики за 2 ч до приема антацидных препаратов.

– При одновременном приеме ципрофлоксацина или офлоксацина с теофиллином (эуфиллином) необходимо снизить дозу метилксантиновых препаратов.

– При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелых и длительных поносов следует отменить препарат и исключить диагноз псевдомембранозного колита.

Противопоказания:

– беременность;

– лактация;

– детский и подростковый возраст;

– повышенная индивидуальная чувствительность к хинолонам;

– эпилепсия (для ципрофлоксацина и офлоксацина).

При передозировке следует применять обычные меры неотложной помощи. Специфический антидот неизвестен.

Хранение: в защищенном от света месте.

Тиоамиды (этионамид, протионамид)

Синонимы этионамида: миобид, амидазин, трекатор и др.;

протионамида: тревентикс, проницид и др.

Форма выпуска: таблетки (покрытые оболочкой) по 250 мг; флаконы с растворимыми формами препаратов по 250 и 500 мг; суппозитории.

Общая информация: этионамид и протионамид являются синтетическими противотуберкулезными препаратами близкими по химической структуре и характеру антимикобактериального действия.

Этионамид представляет собой тиаамид α -этилизоникотиновой кислоты, а протионамид — тиаамид α -пропилизоникатиновой кислоты. Оба препарата производят в виде кристаллического порошка яркого лимонно-желтого цвета. Соляно- и сернокислая соли этионамида хорошо растворяются в воде и спирте, в течение часа выдерживают нагревание до 85°C.

Препараты довольно медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается через 3–7 ч после однократного приема внутрь. При капельном внутривенном введении пиковая концентрация в крови наблюдается в конце инфузии. Из прямой кишки усваивается приблизительно половина введенного в свечах препарата, но зато отсутствуют явления раздражения желудка, позднее наступает инактивация в печени. Препараты равномерно распределяются в организме, хорошо проникают в спинномозговую и плевральную жидкость и легочную ткань. Степень всасывания из желудочно-кишечного тракта значительно колеблется в зависимости от наполненности его химусом, от активности ферментов, наличия или отсутствия воспалительных изменений слизистой кишки. Метаболизация препарата осуществляется путем сульфатирования (преимущественно в печени), причем сульфоксид сохраняет антимикобактериальную активность. Выделение с мочой (до 20%) и калом.

Антибактериальная активность. Оба препарата обладают узкоспецифичным антимикобактериальным действием: в терапевтических концентрациях задерживают размножение МБТ преимущественно человеческого типа. Бактерицидное действие наблюдается только при больших концентрациях препаратов. Активны в отношении вне- и внутриклеточно расположенных размножающихся МБТ, в том числе в кислой среде.

Устойчивость к тиамидам возникает тем быстрее, чем меньше применяемые дозы лекарства и чем меньшее число ПТП используется одновременно. При монотерапии устойчивые бактерии обнаруживаются через 6–8 недель. Этионамид и протионамид по отношению к друг к другу обладают полной перекрестной лекарственной устойчивостью. Частичная перекрестная ЛУ наблюдается с тиацетазоном.

Механизм действия препаратов связан с угнетением синтеза белка и других метаболических процессов в микробной клетке.

Применение и дозировка. Тиамиды используются для лечения больных с полирезистентными формами туберкулеза, но только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Суточная доза препаратов при ежедневном курсовом приеме составляет 10–15 мг/кг массы, то есть 750–1000 мг (не более). Препараты рекомендуется принимать однократно, для улучшения переносимости — через 1–2 ч после ужина, запивая молоком, апельсиновым соком или с небольшим количеством углеводной пищи (хлебом, печеньем).

В свечах дозу препаратов можно увеличить до 1,5 г

Внутривенно капельно препараты вводят в 500–700 мл физиологического раствора. Раствор этионамида можно вводить в плевральную полость, трахею бронхи, свищевые ходы.

Побочные реакции у тиамидов сходные, хотя протионамид обычно лучше переносится больными, чем этионамид.

– Наиболее частыми проявлениями непереносимости препаратов являются *реакции со стороны ЖКТ*: дискомфорт в эпигастрии, анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, увеличение саливации, рвота.

– Могут наблюдаться *психотические реакции* в виде астении, депрессии и даже галлюцинаций.

– Примерно у 10% больных может развиваться *гепатит* (сопровождающийся повышением уровня трансаминаз, желтухой), который однако протекает достаточно легко.

– Гипогликемия на фоне приема тиамидов встречается редко, но является грозным осложнением, особенно опасным у больных диабетом.

Другие побочные эффекты в виде аллергических реакций, гинекомастии, нарушений менструальной функции, импотенции, головной боли, невралгии наблюдается достаточно редко.

Лекарственное взаимодействие. Тиамиды несовместимы со многими гипотензивными препаратами, фенотиазидом. В период лечения недопустимо употребление алкоголя. При одновременном приеме (в один и тот же час) этионамида и этамбутола (это не касается протионамида) возможно ослабление антимиико-бактериального эффекта.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями:

– Следует с осторожностью назначать у больных с поражениями печени, диабетом, алкоголизмом, психическими заболеваниями.

– Принимать препарат после приема пищи, запивая молоком, лучше перед сном.

– При проявлениях побочного действия препаратов рекомендован прием симптоматической терапии: витаминов (особенно никотинамида), глютаминовой кислоты, седативных, антацидных препаратов, при необходимости антидепрессантов.

– Соблюдать интервал не менее 1,5 ч между приемом этионамида и этамбутола

Противопоказания:

– тяжелые поражения печени и почечная недостаточность;

– эпилепсия, психозы;

– индивидуальная непереносимость препаратов;

– беременность (с учетом значительной тератогенности).

Хранение: в сухом затененном месте при температуре не выше 20°C.

Теоацетазон

Синонимы: тибон, миразон, тубин, тимоцид и др.

Форма выпуска: таблетки по 25 и 50 мг

Общая информация. Теоацетазон — синтетический противотуберкулезный препарат. Представляет собой тиосемикарбазон пара-ацетаминобензальдегида. Мелкокристаллический горьковатый порошок светложелтого цвета, не растворяющийся в воде, плохо растворяющийся в спирте.

Принятый внутрь теоацетазон быстро всасывается из кишечника. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2–4 ч после приема; бактериостатическая концентрация сохраняется в течение 10–12 ч. Препарат удовлетворительно проникает в ткани и органы. Через 24 ч с мочой и калом выделяется около 80% принятой дозы препарата (частично в неизмененном виде, частично расщепляясь и подвергаясь окислению, с образованием свободной гидразиновой группы и производных ароматических аминов.

Антимикобактериальная активность. Препарат обладает бактериостатической активностью против МБТ, многих атипичных микобактерий, причем микобактерии птичьего вида более чувствительны к теоацетазону, чем другие виды. Перекрестная устойчивость с теоамидами исключает целесообразность их совместного или последовательного применения.

Механизм действия связан со способностью подавлять активность диаминооксидазы и со связыванием ионов меди, входящих в состав микобактерий.

Применение и дозировка. Теоацетазон используется для лечения больных туберкулезом только при высокой степени полирезистентности к другим ПТП и в комбинации с другими туберкулоstaticами.

Суточная лечебная доза тиацетазона колеблется от 1,0 до 1,5 мг/кг, что составляет 100–150 мг. Для улучшения переносимости рекомендуется принимать препарат внутрь после еды, в 2 приема, запивая молоком или некрепким чаем (что может уменьшить побочный эффект). Жирная пища, пряности, многие консервы усиливают побочное действие тиацетазона.

Препарат *противопоказан* для интермиттирующего приема.

Водорастворимый препарат данной группы — *солютизон* можно применять местно, вводить в трахею и бронхи.

Побочные реакции — протекают достаточно тяжело и особенно выражены у ВИЧ-инфицированных больных. Они проявляются:

- тошнотой, рвотой, диареей, исчезновением аппетита, головной болью, головокружением (у 15–20 % больных);
- зудящим дерматозом, сыпью, конъюнктивитом, вульвитом, стоматитом, геморрагической пурпурой (в 4–7%);
- изменениями крови (анемией, лейкопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией), проявлениями нефротоксичности (с протеинурией, цилиндрурией), поражением поджелудочной железы и печени (в 2–4% случаев).

У ВИЧ-инфицированных пациентов описаны случаи эксфолиативного дерматита и острой почечной недостаточности с летальным исходом.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями.

- Тщательно мониторировать состояние больного, показатели крови, мочи, трансаминазы.
- При появлении сыпи или других признаков непереносимости лечение надо немедленно прекратить.

Передозировка. В течение нескольких часов можно применять искусственную рвоту и промывание желудка. Специфического антидота нет, поэтому проводят поддерживающую терапию.

Противопоказания:

- СПИД;
- заболевания центральной нервной системы;
- сахарный диабет;
- выраженные поражения печени, почек, кроветворения;
- беременность;
- детский и подростковый возраст.

Хранение. Таблетки необходимо хранить в плотно закрытой посуде.

Циклосерин

Синонимы: оксамицин, серомицин, клозин и др.

Форма выпуска: таблетки и капсулы по 250 мг

Общая информация. Препарат был выделен в 1952–1955 гг. из почвенных грибов: *Streptomyces orchidaceus*, *Str. garyphalus*, *Str. lavendulae* и др. После изучения химической структуры препарата, его гомологи и аналоги были синтезированы лабораторно.

Циклосерин — кристаллический гигроскопичный порошок белого цвета, хорошо растворяющийся в воде, хуже в спирте и других органических растворителях. Представляет собой D-4-амино-3-изоксазолидинон. Термостабилен. Быстро инактивируется в кислой среде, стабилен в щелочных растворах.

После приема внутрь препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, появляется в эффективных концентрациях в крови, тканях и органах, плевральной и спинномозговой жидкости. Самый высокий уровень его в крови определяется через 3–4 ч. Эффективная концентрация препарата удерживается до 10 ч. Разрушается в печени и почках главным образом ферментом уриказой с образованием серина и гидроксиламина. В неизменном виде циклосерин и его метаболиты выделяются преимущественно почками, нарушение функции которых может способствовать кумуляции препарата.

Антибактериальная активность. Циклосерин является антибиотиком широкого спектра действия, задерживает рост большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, риккетсий, спирохет, крупных вирусов, в частности вируса Негрес и других. Активен против микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типов, в меньшей степени — птичьего типа, атипичных микобактерий, микобактерий лепры.

Перекрестной устойчивости с другими ПТП не образует. Действует на МБТ, расположенные как вне, так и внутриклеточно.

Механизм действия обусловлен ингибированием биосинтеза основы клеточной стенки, а именно пептидогликанного комплекса.

Применение и дозировка. Циклосерин используется для лечения больных туберкулезом только при высокой степени полирезистентности к другим ПТП и в комбинации с другими туберкулостатиками.

Лечебную дозу циклосерина (10–20 мг/кг, что составляет 500–750 мг в сутки) назначают перорально только взрослым. Обычно принимается препарат до еды в 2 приема: 250 мг утром и 500 мг вечером.

Возможно также введение растворов в плевральную полость или интратрахеально. интермиттирующий прием препарата не показан.

Побочные реакции наступают достаточно часто (у 20–30% больных) и протекают тяжело. Отмечено более частое возникновение осложнений у женщин. Их появлению способствуют такие факторы как перегревание, длительное пребывание на солнце, хронический алкоголизм, нарушения функций печени и почек, а также какие-то врожденные дефекты ферментных систем больного.

– Побочные реакции проявляются главным образом *нервными и психическими нарушениями* (головной болью, заторможенностью или возбуждением, головокружением, сонливостью или бессоницей, эпилептиформными припадками, тремором, судорожными подергиваниями мышц туловища, ослаблением половой потенции, депрессией иногда даже с суицидальными попытками).

– Обильные носовые кровотечения и кровохарканье, возникающие у некоторых больных в первые дни лечения, не сопровождаются нарушением свертывания крови и прекращаются после отмены циклосерина.

– Редко бывает гиперчувствительность или гепатит.

Профилактика и меры борьбы с осложнениями

– Для уменьшения побочного действия рекомендуется одновременное назначение транквилизаторов, пиридоксина.

– При появлении признаков депрессии необходимо немедленное прекращение приема препаратов.

– С большой осторожностью назначать лицам с нарушениями функции почек.

Противопоказания:

– органические заболевания ЦНС, психические заболевания;

– хронический алкоголизм;

– предстоящее оперативное вмешательство или послеоперационный период;

– подростковый и детский возраст;

Хранение: в сухом затененном месте при температуре не выше 20°C.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК)

Синонимы: аминопар, тубопас, парасаль и др.

Форма выпуска: таблетки натриевой соли, покрытые сахаром — парааминосалицилат натрия: каждая таблетка содержит 0,5 г ПАСК;

гранулы ПАСК, покрытые кислотоустойчивой оболочкой, которая быстро растворяется в нейтральной среде; в пакетах по 4 г

флаконы с 3% стерильным раствором по 250 и 500 мл.

Общая информация. Является синтетическим веществом с бактериостатической активностью. Основным препаратом группы — пара-аминосалицилат натрия представляет собой белый, розоватый или желтоватый мелкокристаллический порошок, хорошо растворяющийся в воде, плохо — в спирте. Применяется при лечении туберкулеза с 1946 г.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь. При использовании однократной дозы 4 г максимальное содержание в крови определяется через 1–2 ч, и через 6 ч ПАСК полностью исчезает из крови. 50–60% препарата находится в крови в связанном с белками виде. ПАСК быстро распределяется по органам и тканям, но содержание ее в цереброспинальной жидкости незначительно. Основным путем метаболизма ПАСК является ацетилирование. Почти 85% принятой дозы препарата экскретируется с мочой в течение 7 ч. Небольшое количество секретируется с желчью, молоком, слюной. При почечной недостаточности почечная элиминация препарата замедляется. У людей пожилого возраста и при нарушенной функции печени инактивация замедлена, поэтому максимальная концентрация достигает более высоких значений и удерживается дольше, чем у людей молодых и здоровых.

Антибактериальная активность. ПАСК тормозит размножение внеклеточно расположенных МБТ преимущественно человеческого типа, значительно слабее действует на микобактерии бычьего и птичьего типов и на МБТ, расположенные внутриклеточно. Практически не действует на другие виды бактерий.

Устойчивость к ПАСК возникает у МБТ значительно медленнее, чем к препаратам других групп. Перекрестной устойчивости с ПТП других групп не образует.

ПАСК обладает выраженной способностью замедлять инактивацию в организме других ПТП, а также замедлять развитие к ним лекарственной устойчивости МБТ.

Механизм действия. Бактериостатический эффект ПАСК обусловлен конкурентным взаимодействием с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также с биотином в микробной клетке.

Помимо антибактериальной активности препарат оказывает десенсибилизирующее и противовоспалительное действие; несколько изменяет характер тканевых реакции на повреждение и способствует частичной резорбции казеозных масс.

Применение и дозировка. ПАСК принимают внутрь в виде порошка, гранул или таблеток в количестве до 12 г (150–250 мг/кг) 1 раз в сутки после еды, запивая молоком или щелочными растворами. При непереносимости однократного приема рекомендовано принимать препарат 2 раза в день по 5–6 г.

Более эффективным и не раздражающим желудочно-кишечный тракт является медленное (до 60 капель в минуту) внутривенное введение 15–20 г ПАСК в 500–800 мл бидистиллированной воды 5 раз в неделю.

Побочное действие.

– При приемах внутрь вызывает раздражение желудка и кишечника, иногда — ухудшение аппетита, поносы, часто — метеоризм.

- Снижает гормональную активность щитовидной железы.
- Проявления легкого нефротоксического действия выражается в появлении протеин-, эритроцит- и цилиндрурии.
- Аллергические реакции могут быть разнообразными и по проявлениям и по тяжести: от мелкоточечных высыпаний на коже до обширных эксфолиаций, бронхоспазма, отеков.
- Очень редко описывают повреждения печени разной тяжести и токсические реакции крови (в виде лейкопении, агранулоцитоза).

Профилактика и меры борьбы с осложнениями

- Следует избегать назначения ПАСК больным с нарушениями функции почек, так как прием этого препарата может усиливать ацидоз.
- С осторожностью назначать препарат у больных с язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки.
- Таблетки необходимо запивать молоком или щелочными растворами, либо использовать непосредственно перед приемом антацидные препараты.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость препарата;
- выраженная патология желудочно-кишечного тракта;
- нефросклероз с почечной недостаточностью;
- выраженные заболевания печени;
- микседема.

Хранение: в сухом затененном месте при температуре не выше 20 °С. При длительном хранении на свету разлагается с образованием метаминофенола, вызывающего тошноту, рвоту, понос.