

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Кафедра фтизиопульмонологии

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Учебное пособие для студентов старших курсов, интернов, клинических ординаторов, врачей

Авторы: доцент кафедры фтизиопульмонологии Московской медицинской академии
им. И.М.Сеченова **И.В. Богадельникова**
академик РАМН заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Московской
медицинской академии им. И.М.Сеченова **М.И. Перельман**

Содержание

Глава 1 Историческая справка

Глава 2 Основные принципы лечения туберкулеза

Глава 3 Противотуберкулезные лекарственные средства

Глава 4 Дозы и пути введения противотуберкулезных лекарственных средств

Глава 5 Взаимодействие противотуберкулезных средств с другими лекарствами

Глава 6 Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза и методика антибактериальной терапии

Глава 7 Режимы антибактериальной терапии туберкулеза

Глава 8 Побочное действие противотуберкулезных лекарственных средств

Глава 9 Контроль за эффективностью антибактериальной терапии

Глава 10 Стационарная и амбулаторная антибактериальная терапия

Глава 11 Десять основных положений по антибактериальной терапии туберкулеза

Литература

Предисловие

Туберкулез - вечная проблема. Лет 8-10 назад казалось, что с ним все скоро будет покончено. Однако в настоящее время в России ежегодно заболевают около 100 тысяч человек. Ситуация с заболеваемостью туберкулезом остается весьма серьезной и во многих других странах мира.

Кафедра фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова совместно с Российским научно-исследовательским институтом фтизиопульмонологии и несколькими крупными противотуберкулезными диспансерами

Москвы преподает основы фтизиатрии студентам, интернам, клиническим ординаторам, аспирантам, а также слушателям факультетов повышения квалификации преподавателей медицинских вузов. При этом на фоне имеющихся руководств, монографий, журнальных статей и методических указаний отмечается дефицит компактных учебных пособий, которые суммируют самые последние достижения фтизиатрии с учетом отечественного и мирового опыта.

Настоящее учебное пособие является попыткой восполнить этот пробел в вопросе об антибактериальной терапии туберкулеза.

Все разумные критические замечания будут восприняты авторами с пониманием и благодарностью.

Введение

На пороге третьего тысячелетия проблема туберкулеза вновь стала актуальной в медицине и здравоохранении. В 1960 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозировали возможность ликвидации туберкулеза как распространенного заболевания к концу нашего века. Аналогичные планы были и у Министерства здравоохранения бывшего СССР. К сожалению, эти прогнозы не оправдались.

Новая эпидемия туберкулеза стала чрезвычайной ситуацией мирового масштаба. В настоящее время ни одна страна мира не может игнорировать угрозу туберкулеза для здоровья населения, а также для ее экономического развития.

Микобактериями туберкулеза инфицирована треть населения мира.

Туберкулезом ежегодно заболевают около 8 млн человек и 3 млн умирают от этого заболевания. Туберкулез стал самой распространенной инфекцией, убивающей взрослых. Если не будут приняты срочные меры, в ближайшее десятилетие от этой болезни погибнут еще 30 млн. человек. Основные причины столь бурного роста заболеваемости туберкулезом в настоящее время связывают с широким распространением полирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза, появлением СПИДа, оживлением миграционных процессов, военными конфликтами, а также ослаблением внимания к организации борьбы с ним. Восприимчивость людей к туберкулезу усугубляется нищетой, экономическим спадом и недостаточностью питания: 95% всех больных туберкулезом проживают в экономически слаборазвитых странах.

В России, как и во всем мире, также наблюдаются неблагоприятные сдвиги в эпидемиологической ситуации, структуре заболеваемости и клинике туберкулеза легких. Эпидемиологическая обстановка в последние годы существенно ухудшилась и оценивается как весьма напряженная. В 1994 г. по сравнению с 1991 г. заболеваемость туберкулезом возросла на 41,8%, а заболеваемость бациллярными формами - на 50,3%. За этот же период на 44,5% увеличилась смертность от туберкулеза. По предварительным данным, в 1995 г. заболеваемость туберкулезом составила 57,4, а смертность достигла 14,4 на 100 тыс. населения. В настоящее время на учете в противотуберкулезных учреждениях Российской Федерации состоит 300 тыс. больных активным туберкулезом. Всего же, по мнению специалистов, в противотуберкулезной помощи в России сегодня нуждается около 3 млн человек.

Осложнение эпидемиологической ситуации с туберкулезом в России обусловлено прежде всего экономическими и социальными факторами - локальными и региональными войнами, неконтролируемыми потоками беженцев и вынужденных переселенцев из территорий, неблагополучных по туберкулезу. Отрицательное влияние на эпидемиологическую обстановку оказывает ухудшение работы общей лечебной сети по раннему выявлению туберкулеза, а также ослабление контроля за проведением противотуберкулезных мероприятий.

В 1970-1980 гг. в нашей стране большинство больных туберкулезом выявляли при профилактическом обследовании населения. В настоящее время туберкулез в основном выявляется при обращении за помощью к врачу в связи с выраженными признаками заболевания легких. Эти больные в большинстве являются бактериовыделителями и представляют значительную опасность для окружающих неинфицированных людей. В результате у большого числа заболевших - не менее чем у 20-30 % - туберкулез выявляется несвоевременно. Соответственно на эти же цифры оказывается заниженным реальный уровень заболеваемости.

Раннее выявление туберкулеза практически невозможно у некоторых появившихся новых социальных групп - лиц без определенного места жительства, мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев. Обследование этих групп населения и оказание им медицинской помощи существенно затруднены. Туберкулез у них часто диагностируется лишь посмертно при патологоанатомическом исследовании, а при анализе эпидемиологической ситуации он находит отражение только в одном показателе - смертности.

Объективные трудности в организации массовых профилактических флюорографических обследований с целью раннего выявления туберкулеза обуславливают высокий удельный вес распространенных и тяжелых форм заболевания среди впервые выявленных больных. Увеличивается число больных с деструктивными формами заболевания и особенно с трудно излечимым фиброзно-кавернозным туберкулезом. За последние годы число таких больных в России увеличилось почти в 2 раза.

Существенно возросло число больных с казеозной пневмонией, а также с диссеминированными формами туберкулеза легких. При других формах заболевания также выявляется тенденция к быстрому прогрессированию туберкулеза - слиянию и укрупнению очагов в легких, их некротизации и деструкции.

Более чем у половины больных наблюдается острое течение туберкулеза с гектической температурой, выраженными изменениями в гемограмме периферической крови и гипоальбуминемией. Участились осложнения туберкулеза легких: обострение на фоне лечения, туберкулез бронхов, экссудативный плеврит, кровохарканье. Резко возросла массивность бактериовыделения и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам.

Большой проблемой в клинике туберкулеза стало частое обнаружение патогенной неспецифической микрофлоры в дыхательных путях и ее устойчивость к рифампицину и аминогликозидам. Соответственно примерно на 30% увеличилось число больных туберкулезом с сопутствующими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания.

Увеличилась частота внелегочных поражений: туберкулеза мягкой мозговой оболочки и центральной нервной системы, гортани, лимфатических узлов, кишечника и т.д.

Изменение клинико-морфологической характеристики туберкулеза в сторону его утяжеления, нарастания массивности бактериовыделения и вирулентности микобактерий туберкулеза, рост

лекарственной резистентности привели к снижению эффективности лечения. Показатель закрытия каверн за последние 3 года снизился на 12,3%, прекращения бактериовыделения - на 8,9%. Лишь 44,6% больных после стационарного лечения в течение 6-10 мес выписываются со значительным улучшением, т.е. без бактериовыделения и деструкции в легких.

Позднее выявление и трудности антибактериальной терапии ухудшают общие результаты лечения и приводят к высокой инвалидизации больных. По сравнению с данными 1991 г. клиническое излечение туберкулеза снизилось на 26,7%, абациллирование - на 11,7%. Существенно увеличился риск рецидива заболевания - число больных с реактивацией туберкулезного процесса за последние годы возросло на 24,2% и составляет 8,2 на 100 тыс.

В сложившейся ситуации первостепенное значение для борьбы с туберкулезом имеет раннее выявление методами флюорографии и бактериологического исследования мокроты. Сразу же после постановки диагноза необходимо начинать лечение, основу которого составляет антибактериальная терапия.

Для эффективной терапии туберкулеза прежде всего необходимо применение основных противотуберкулезных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при лечении больных. Таковыми являются изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол.

Расширение возможностей антибактериального лечения основными противотуберкулезными препаратами связано с разработкой новых схем химиотерапии, которые позволяют в течение 14-20 дней добиться прекращения бактериовыделения у большинства больных и сделать их не опасными для окружающих.

В ряде случаев эффективность воздействия на микобактерии туберкулеза может быть повышена путем использования новых препаратов широкого спектра действия, обладающих также противотуберкулезным эффектом. К таким препаратам относятся фторхинолоны. Они положительно зарекомендовали себя при лечении больных с впервые диагностированными тяжелыми казеозно-некротическими формами туберкулеза легких, особенно при наличии лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам и сопутствующих неспецифических воспалительных заболеваний.

Возможности антибактериальной терапии туберкулеза расширяют также разработка и более широкое применение новых форм многокомпонентных противотуберкулезных препаратов. Они высоко эффективны, обычно хорошо переносятся и значительно удобнее в использовании для больных и медицинского персонала. Применение комбинированных многокомпонентных препаратов может стать надежным способом проведения контролируемой комбинированной антибактериальной терапии туберкулеза.

Обеспечение противотуберкулезных учреждений основными антибактериальными препаратами остается недостаточным. Практическое применение комбинированных противотуберкулезных препаратов, а также новых препаратов широкого спектра действия, обладающих противотуберкулезным эффектом, еще более ограничено. Основными причинами этого являются недостаточная информированность врачей и отсутствие необходимой инициативы и предприимчивости со стороны медицинской администрации. Предпринимаются попытки организации централизованного снабжения медицинскими препаратами, однако в новых экономических условиях рациональным представляется и другой общеизвестный путь обеспечения лекарствами. Он заключается в закупках необходимых лекарств регионами и лечебными учреждениями у конкретных фирм. Для успеха необходимы инициатива, информированность и предприимчивость региональной медицинской администрации и ее поддержка органами местной власти.

Глава 1

Историческая справка

Туберкулез известен с древних времен. Для лечения туберкулеза долгое время использовали в основном климатические факторы, гигиенические мероприятия и диетотерапию. Благоприятно влияло на течение туберкулеза пребывание больных в условиях Южного берега Крыма, морских курортов Италии, высокогорных курортов Швейцарии. Необходимым условием борьбы с туберкулезом являлись хорошие жилищные условия, полноценное питание и отсутствие стрессов. Методы лечения и профилактики носили неспецифический характер и, конечно, не могли существенно повлиять на прогрессирующее и часто фатальное течение заболевания, хотя определенный положительный эффект они безусловно оказывали. В 1887 г. в Эдинбурге (Шотландия) был открыт первый туберкулезный диспансер. В этом новом учреждении пациентам оказывали не только медицинскую, но и социальную помощь. Она была направлена на улучшение условий жизни больных туберкулезом людей за счет пожертвований и благотворительных фондов. Позднее диспансеры были созданы и в других европейских странах. Эти медицинские учреждения стали организационными центрами борьбы с туберкулезом. В них безвозмездно работали врачи и медицинские сестры. Наряду с лечением больных они проводили профилактическую работу среди населения.

В 1882 г. в Риме К.Форланини предложил использовать для лечения больных легочным туберкулезом искусственный пневмоторакс. Это был первый реальный метод лечения больных, особенно при деструктивных формах туберкулеза легких. Однако для применения лечебного пневмоторакса было много ограничений. У значительного числа больных его использование не давало положительного эффекта. В ряде случаев возникали тяжелые осложнения.

В том же 1882 г. произошло научное событие, которое в последующем предопределило принципиально новый этап в лечении туберкулеза: германский бактериолог Р.Кох установил инфекционную этиологию этого заболевания. Возбудитель туберкулеза был обнаружен при микроскопическом исследовании мокроты больного туберкулезом. Его стали называть бациллой Коха (БК). В последующем было установлено, что возбудитель туберкулеза принадлежит к классу микобактерий и его назвали микобактерией туберкулеза (МБТ).

Прошло еще 62 года, прежде чем было получено первое специфическое противотуберкулезное лекарственное средство. В 1944 г. в США бактериолог С.Ваксман получил антибиотик стрептомицин, оказывающий бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза. За открытие стрептомицина С.Ваксману была присуждена Нобелевская премия. Наступила новая эра в лечении больных туберкулезом - эра антибактериальной терапии. Стрептомицин получил широкое распространение при лечении больных туберкулезом легких. С 1954 г. в лечебную практику вошли и другие противотуберкулезные препараты: парааминосалициловая кислота (ПАСК), тибон, производные гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид, салюзид, метагид), пиперазин, этионамид, циклосерин, этоксид. В конце 60-х годов для лечения больных туберкулезом были предложены новые высокоэффективные препараты рифампимин, этамбутол. Современная этиологическая терапия - основной метод лечения больных туберкулезом. Антибактериальная терапия эффективна при любой локализации туберкулезного процесса и во всех возрастных группах. Рациональное использование антибиотиков и химиопрепаратов позволяет получить высокий эффект как при начальных, так и при распространенных и осложненных формах заболевания. Благодаря антибактериальной терапии стало возможным стойкое клиническое излечение большинства больных. Кроме того, применение антибактериальных препаратов создает дополнительные возможности для хирургического лечения туберкулеза. Комплексное использование химиотерапевтических и

хирургических методов улучшает общие результаты лечения больных туберкулезом и в ряде случаев значительно сокращает его сроки.

Глава 2

Основные принципы лечения туберкулеза

В лечении больного туберкулезом антибактериальной терапии принадлежит решающая роль. Для эффективного лечения необходимо быстрое уничтожение болезнетворных микроорганизмов и одновременно предотвращение образования мутантов с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

Основной курс антибактериальной терапии можно разделить на два этапа. Первый этап - интенсивное лечение. Его проводят для подавления размножения микобактерий туберкулеза и значительного уменьшения бактериальной популяции. Проводимая терапия устраняет острые проявления болезни, позволяет достигнуть абациллирования и в ряде случаев закрытия полостей распада в легких. Второй этап лечения - закрепление достигнутых результатов. На этом этапе воздействуют на сохранившиеся микобактерии туберкулеза, чтобы предупредить их размножение. Цель второго этапа лечения состоит в обеспечении стойкого клинического эффекта и предупреждении рецидива туберкулеза. Основные положения двухэтапной антибактериальной терапии туберкулеза следующие.

1. Раннее начало лечения

Лечение туберкулеза должно быть начато на ранней стадии заболевания сразу же после его выявления. Эффективность антибактериальной терапии может быть существенно повышена при своевременной диагностике туберкулеза и начале антибактериальной терапии до формирования необратимых морфологических изменений в легких и других органах. В этих условиях наиболее реально относительно быстрое и стойкое излечение больного туберкулезом.

2. Оптимальная длительность лечения

Продолжительность приема противотуберкулезных препаратов оказывает существенное влияние на эффективность лечения. Преждевременный, ранний отказ от антибактериальной терапии обычно не позволяет достигнуть стойкого клинического эффекта. Следствием являются частые обострения и рецидивы туберкулезного процесса. В то же время не оправдано слишком длительное применение антибактериальных препаратов. Оно таит опасность развития побочных реакций и может привести к снижению чувствительности к препаратам у микобактерий туберкулеза.

При определении сроков антибактериальной терапии учитывают характеристику туберкулезного процесса, его динамику, а также особенности избранного терапевтического режима. Первый этап лечения - фаза интенсивной антибактериальной терапии - занимает обычно 2-4 мес, второй этап - фаза стабилизации - 4-8 мес. Суммарно основной курс антибактериальной терапии туберкулеза занимает от 6 до 12 мес. У больных с несвоевременно выявленными гиперхроническими формами заболевания длительность химиотерапии, как правило, должна быть значительно увеличена. В таких случаях ее проводят в течение нескольких лет.

Существует правило - чем последовательнее проводится терапия, тем меньше времени она занимает. Это всегда следует иметь в виду при лечении больного туберкулезом. Часто через

несколько недель лечения состояние пациента улучшается настолько, что он сомневается в целесообразности продолжения терапии и прерывает прием противотуберкулезных препаратов. Поэтому в начале лечения совершенно необходимы обстоятельная беседа с больным туберкулезом и предоставление ему полной медицинской информации об особенностях специфического воспаления. В процессе лечения эти беседы следует повторять, сообщая пациенту сведения о динамике заболевания. Такая тактика создает благоприятные предпосылки для сотрудничества врача и пациента, позволяет избежать многих деонтологических и организационных трудностей. Пациент осознанно сохраняет уверенность в необходимости достаточно длительной терапии и помогает проведению полноценного курса лечения.

3. Применение эффективных режимов антибактериальной терапии

Это положение включает применение оптимальных комбинаций противотуберкулезных препаратов, соответствующих доз, выбор оптимальных методов введения препаратов в организм пациента, а также регулярный прием лекарств.

Использование комбинации противотуберкулезных препаратов для лечения больного туберкулезом уже давно считают важнейшим правилом антибактериальной терапии. При приеме двух и более препаратов возникает суммарный бактериостатический и бактерицидный эффект. Он возникает, с одной стороны, в результате одновременного воздействия препаратов на разные клеточные структуры микроба, с другой - вследствие повышения бактериостатической активности крови и соответственно тканей больного. Комбинация препаратов, имеющих различные механизмы действия, эффективна в отношении микобактерий с разной биологической активностью, с внутри- и внеклеточной локализацией. Результат воздействия комбинации препаратов на бактериальную популяцию максимально высокий, а вероятность формирования лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулеза - минимальная. На первом этапе лечения назначают одновременно, как правило, 3 или 4 противотуберкулезных препарата. В редких случаях при малой протяженности поражения и отсутствии бактериовыделения ограничиваются 2 препаратами. При туберкулезе легких большой протяженности, гиперхронических формах заболевания и (или) при наличии лекарственной устойчивости антибактериальная терапия может включать 5 противотуберкулезных средств.

Наиболее эффективной комбинацией противотуберкулезных препаратов является сочетание изониазида, рифампицина и пиперазина. При составлении плана лечения эту комбинацию препаратов рассматривают как основную. Вопрос о включении в комбинацию этамбутола, стрептомицина или протионамида решают, учитывая характер туберкулезного процесса и индивидуальные особенности пациента. Комбинацию изониазида, рифампицина и пиперазина и при необходимости четвертого препарата обычно назначают на первом этапе лечения. На втором этапе чаще применяют комбинацию из двух противотуберкулезных препаратов, причем лучшими комбинационными партнерами считают изониазид и пиперазин.

Многообразие форм туберкулеза, особенности динамики туберкулезного процесса, различная переносимость больными противотуберкулезных препаратов не позволяют во всех случаях применять жесткие стандартные схемы химиотерапии. Лечение каждого пациента, безусловно, творческий процесс. Поэтому врачу необходимо не только знание существующих схем антибактериальной терапии, но и умение при необходимости их усовершенствовать в соответствии с конкретной медицинской ситуацией.

Антибактериальная терапия эффективна только при соблюдении правильной дозировки противотуберкулезных препаратов и при регулярном их приеме. Наибольший эффект может быть достигнут при ежедневном одноразовом приеме суточной дозы каждого противотуберкулезного препарата, включенного в схему лечения. Интервалы между приемом этих препаратов по возможности должны быть минимальными. При соблюдении этого требования препараты по достижении пика их концентрации в крови и затем в тканях почти одновременно действуют на различные звенья метаболизма туберкулезных микобактерий. С точки зрения эффективности воздействия на возбудителя туберкулеза такую методику приема антибактериальных препаратов считают оптимальной. Однако довольно часто возникают проблемы, связанные с возможными побочными эффектами противотуберкулезных препаратов. В этих случаях неизбежны изменения в методике приема лекарств. Можно использовать ежедневный дробный прием суточной дозы препарата или прерывистый однократный ее прием (2-3 раза в неделю), увеличить интервал между приемом разных препаратов, изменить путь введения препарата.

Для достижения максимального эффекта ежедневный однократный прием суточной дозы лекарств особенно важен на первом этапе лечения. На втором этапе можно назначать препараты 2-3 раза в неделю. Прерывистый прием лекарств уменьшает вероятность возникновения побочных реакций, его хорошо воспринимают пациенты. По своей эффективности на заключительном этапе лечения интермиттирующий прием химиопрепаратов не уступает ежедневному их приему.

Пути введения должны по возможности обеспечивать высокую концентрацию препарата в зоне поражения. Для этого на первом этапе лечения более широко может быть использовано парентеральное введение лекарственных средств. На втором этапе лечения предпочтительнее прием препаратов внутрь. Регулярный прием лекарств - ежедневный или прерывистый - также необходимое условие эффективной антибактериальной терапии. Необоснованные перерывы в лечении недопустимы. Они резко снижают возможность излечения больного туберкулезом и способствуют формированию лекарственной устойчивости микобактерий. При перерывах в лечении велика вероятность обострения и рецидива туберкулезного процесса.

4. Использование комплекса лечебных мероприятий

Исторически самым старым и весьма существенным условием лечения больного туберкулезом является рациональный гигиенический и диетический режим. Пациент должен находиться в нормальных жилищно-бытовых условиях, иметь рациональный, регулярный, сбалансированный режим питания и вести здоровый образ жизни. Если эти требования не выполнены, то результат антибактериальной терапии часто оказывается неудовлетворительным. Возникают повторные обострения и постепенно формируются тяжелые и трудноизлечимые формы туберкулеза.

Иногда успешное лечение больного туберкулезом невозможно без присоединения к антибактериальной терапии лекарственных средств неспецифического патогенетического и симптоматического воздействия. В ряде случаев необходимо применение коллапсотерапии или хирургического вмешательства. Для определения показаний и противопоказаний к этим методам лечения, как правило, нужны специальные инструментальные или лабораторные исследования. Использование дополнительных лекарств или медицинских манипуляций всегда должно быть обосновано. Важно, чтобы они излишне не обременяли больного и не создавали препятствий для полноценной антибактериальной терапии - основного метода лечения больного туберкулезом.

5. Преемственность лечения

Это положение обусловлено особенностями течения туберкулезного процесса и необходимостью контроля за стойкостью клинического излечения. Для лечения больного туберкулезом может потребоваться его госпитализация в круглосуточный или дневной стационар. На завершающем этапе лечения полезно пребывание больного в санаторно-курортных условиях. Во всех случаях необходима четкая взаимосвязь между лечебными учреждениями, участвующими в лечении пациента. Вся информация о пациенте должна поступать в противотуберкулезный диспансер по месту его жительства или работы. В целом же преемственность лечения больного туберкулезом заключается во взаимодействии диспансера - стационара - санатория. **Контакт** между этими медицинскими учреждениями обеспечивает своевременное обследование, последовательное проведение диагностических, лечебных и профилактических мероприятий и в результате - стойкое клиническое излечение туберкулеза.

Во многих случаях лечение больного туберкулезом проводят амбулаторно. При этом лучшим организационным вариантом является наличие одного лечащего врача, обладающего высокой квалификацией во фтизиатрии и имеющего возможность прибегать к необходимым консультациям со смежными специалистами.

Глава 3

Противотуберкулезные лекарственные средства

Основные противотуберкулезные средства - синтетические химиопрепараты и антибиотики.

Синтетические химиопрепараты

Изониазид	Этионамид
Этамбутол	Протионамид
Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	Пиразинамид
	Тиоацетазон

Антибиотики

Рифампицин	Циклосерин
Стрептомицин	Канамицин
	Флоримицин

В последние годы к препаратам, обладающим противотуберкулезной активностью, относят также фторхинолоны. Прежде всего это **офлоксацин** (таривид), **лемефлоксацин** (максаквин) и **ципрофлоксацин** (ципробай). Имеются данные, позволяющие рассматривать фторхинолоны как возможные бактерицидные агенты, применение которых повышает эффективность лечения больных туберкулезом при плохой переносимости основных противотуберкулезных препаратов или при устойчивости микобактерий к традиционным противотуберкулезным средствам. Применение фторхинолонов представляется весьма целесообразным при наличии сопутствующей неспецифической легочной патологии. Опыт по использованию фторхинолонов во фтизиатрической клинике невелик, однако первые результаты дают основания для оптимизма.

Синтетические препараты эффективны только против микобактерий туберкулеза, лишь некоторые соединения эффективны и в отношении микобактерий проказы. На другие микроорганизмы они губительно не влияют. Антибиотики, применяемые для лечения туберкулеза, характеризуются широким спектром антимикробной активности (табл.1)

Таблица 1 Спектр действия основных противотуберкулезных средств

Основ ные Проти вотубе ркулез ные Средст ва	Изон иазид	Микоб актери циды	Возб удите ль	Возб удите ль	Возб удите ль	Кишеч ная палоч ка	Шигел лы	Сальмо неллы	Возб удите ль	Пирс ония	Пневмо кокки	Менин гокок ки	Стрепто кокки	Стафило кокки	Возб удите ль	Гонор ея	Возб удите ль
Канамидин	*																
ПАСК	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Пиразинамид	*																*
Протионамид	*					*		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Рифампицин	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Стрептомицин	*																
Тиоазетазон	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Флоримицин	*		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
Циклосерин	*																
Этамбутол	*																
Этионамид	*																*

Действуют противотуберкулезные препараты в основном бактериостатически, т.е. задерживают рост и размножение микобактерий туберкулеза. Однако **изониазид**, **рифампицин** и **стрептомицин** оказывают и бактерицидный эффект. В основном он зависит от механизма их влияния на микобактерии туберкулеза и от концентрации в зоне поражения.

Различия в механизме действия основных противотуберкулезных препаратов позволяют разделить их на несколько категорий.

1. Препараты со слабым бактериостатическим эффектом: ПАСК, тиацетазон.
2. Препараты с бактериостатическим действием: пиразинамид, этамбутол, протионамид. В высоких концентрациях этамбутол и протионамид проявляют и бактерицидные свойства.
3. Препараты с бактерицидным действием: рифампицин, изониазид, стрептомицин. Перечисленные препараты обладают так называемым ранним действием, поэтому их применение целесообразно в начале терапии. Такая тактика позволяет резко сократить величину бактериальной популяции.
4. Препараты со стерилизующими свойствами: рифампицин, пиразинамид и в меньшей степени изониазид. Они эффективны в отношении микобактерий с ограниченным метаболизмом - длительно пребывающих в состоянии покоя или имеющих прерывистый рост.
5. Препараты, препятствующие развитию лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: изониазид, рифампицин, стрептомицин и этамбутол.

Наиболее распространена клиническая классификация противотуберкулезных препаратов, рекомендуемая Международным союзом по борьбе с туберкулезом и болезнями легких. Она основана на сведениях об эффективности воздействия противотуберкулезных препаратов на возбудителя туберкулеза. Выделяют 3 группы препаратов. К первой группе относят наиболее эффективные - изониазид и рифампицин. Вторая группа включает препараты средней эффективности: пиразинамид (тизамид), стрептомицин, этамбутол, протионамид, этионамид, канамицин, флоримицин, циклосерин. К третьей группе отнесены менее эффективные препараты: парааминосалициловая кислота (ПАСК) и тиацетазон (тибон) (табл.2).

Изониазид (INH) - гидразид изоникотиновой кислоты - основной противотуберкулезный препарат.

Механизм действия изониазида основан главным образом на подавлении синтеза микобактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Кроме того, изониазид угнетает синтез фосфолипидов микобактерий туберкулеза и нарушает целостность их стенки. Препарат образует соединения с вне- и внутриклеточным двухвалентными катионами железа, жизненно важными для микобактерий, и блокирует различные окислительные процессы. В высоких концентрациях он оказывает бактерицидное действие.

Таблица 2 Основные противотуберкулезные средства

<i>Группа</i>	<i>Русское название</i>	<i>Общепринятое сокращение</i>	<i>Международное название препарата</i>	
Первая	Изониазид	INH	I	Isoniazid
	Рифампицин	RMP	R	Rifampicin
	Пиразинамид	PZA	P	Pyrazinamid

	Стрептомицин	STR	S	Streptomycin
	Этамбутол	EMB	E	Ethambutol
Вторая	Протионамид	PTH	P	Prothionamide
	Этионамид	-	-	Ethionamide
	Канамицин	-	-	Kanamycin
	Флоримицин	-	-	Florimycin
	Циклосерин	-	-	Cycloserine
	ПАСК	PAS	-	Para-aminosalicylic acid
Третья	Тиоацетазон	-	-	Thioacetazone

При приеме внутрь **изониазид** быстро всасывается. Его максимальная концентрация в крови достигается через 1,5-2 ч, а через 6 ч снижается на 50% и более. Препарат равномерно распределяется в организме. Он хорошо проникает в участки экссудативного и казеозно-некротического воспаления.

Метаболизируется **изониазид** в печени, в основном путем ацетилирования с участием фермента N-ацетилтрансферазы. Скорость инактивации зависит от генетических факторов. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов в большинстве стран Европы составляет 1:1. После начального пика концентрации **изониазида**, который примерно одинаков у быстрых и медленных ацетиляторов, концентрация препарата в плазме у быстрых ацетиляторов снижается в 2-4 раза быстрее, чем у медленных. Ни один из метаболитов **изониазида** противотуберкулезной активностью не обладает. Эффективность действия **изониазида** при его ежедневном приеме одинакова у быстрых и медленных ацетиляторов. При прерывистом приеме **изониазида** (2-3 раза в неделю) его эффективность выше у медленных ацетиляторов.

Суточная лечебная доза **изониазида** - 5-15 мг/кг. Обычно **изониазид** назначают внутрь, но его можно вводить и парентерально (внутримышечно, внутривенно струйно, внутривенно капельно), интратрахеально, внутрикавернозно, внутривезикулярно, эндолумбально, внутрибрюшинно. Однократный прием всей суточной дозы препарата эффективнее дробного его введения. В зависимости от режима химиотерапии **изониазид** можно назначать ежедневно или прерывисто - 2-3 раза в неделю.

В целом **изониазид** - малотоксичное химиотерапевтическое средство. Побочные реакции чаще наблюдаются со стороны центральной и периферической нервной системы или со стороны печени. В большинстве случаев их появление можно предупредить профилактическими мероприятиями (см. главу VIII).

Изониазид противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени или почек, психозах, эпилепсии, нарушениях свертываемости крови. В период лечения **изониазидом** нельзя употреблять алкоголь.

При плохой переносимости **изониазида** его заменяют другими производными изоникотиновой кислоты - **фтивазидом**, **метазидом**, ИНХА-17 или салюзидом. Эти препараты обладают сходными с **изониазидом** свойствами. Однако они менее эффективно, чем **изониазид**, воздействуют на микобактерии туберкулеза и одновременно значительно реже вызывают побочные реакции. В основном эти гомологи **изониазида** применяют у лиц пожилого возраста и детей, поскольку у них чаще возникает плохая переносимость **изониазида**.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к **изониазиду** встречается относительно редко, вторичная развивается довольно быстро. Однако между устойчивостью возбудителя туберкулеза к **изониазиду** и эффективностью лечения больных нет полной зависимости. Поэтому при обнаружении устойчивых к **изониазиду** штаммов микобактерий нет оснований для прекращения его использования. Следует лишь изменить комбинацию препаратов.

В ряде случаев у микобактерий туберкулеза возникает перекрестная устойчивость к **изониазиду** и его гомологам (фтивазиду, **метазиду**, ИНХА-17, салюзиду). Перекрестная устойчивость к другим противотуберкулезным препаратам не установлена.

Рифампицин (RMP) - антибиотик широкого спектра действия, один из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов.

Механизм его действия основан, главным образом, на ингибировании полимеразы рибонуклеиновой кислоты (РНК), зависимой от дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В результате у микобактерий туберкулеза прекращается передача генетической информации и новые микобактерии не образуются. **Рифампицин** оказывает бактерицидный эффект на микобактерии туберкулеза, обладает стерилизующими свойствами.

Рифампицин хорошо всасывается в кишечнике. Максимальная концентрация его в крови достигается через 2-3 ч. Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Высокая терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 12 ч и более. Выводится из организма **рифампицин** в основном с желчью, около 25% экскретируется с мочой. У больных, принимающих **рифампицин**, слезная жидкость, мокрота, моча и кал приобретают красновато-оранжевый цвет.

При длительном применении препарата происходит уменьшение концентрации свободного **рифампицина** вследствие индукции метаболизирующих его ферментов. На эффективность лечения это влияния не оказывает, так как образующийся метаболит **рифампицина** - дезацетилрифампицин - сохраняет противотуберкулезную активность.

Суточная лечебная доза **рифампицина** 10 мг/кг. Обычно его назначают внутрь. При необходимости его можно вводить парентерально внутривенно капельно. В этом случае необходимо предварительно растворить содержащийся в ампуле препарат в 2,5 мл воды для инъекций и соединить со 125 мл 5% раствора глюкозы. Возможно также интратрахеальное и внутрикавернозное введение **рифампицина**. Более эффективен однократный прием его суточной дозы, но при необходимости возможно и дробное введение. Чаще **рифампицин** назначают ежедневно, иногда прерывисто - 2-3 раза в неделю (интермиттирующая методика).

Рифампицин имеет широкий спектр побочных эффектов. Однако тяжелые побочные реакции возникают редко. Бывают желудочно-кишечные расстройства, нарушение функции печени,

гриппоподобный синдром (чаще при прерывистом приеме **рифампицина**), возникающие обычно в начале лечения. Кратковременная отмена или уменьшение дозы **рифампицина**, как правило, устраняют эти явления. В редких случаях возникает тромбоцитопения, гемолитическая анемия и почечная недостаточность. При развитии этих побочных реакций от применения препарата следует отказаться.

Противопоказано назначение **рифампицина** при тяжелых нарушениях функции печени и беременности. В период лечения **рифампицином** нельзя употреблять алкоголь.

Первичная устойчивость к **рифампицину** встречается очень редко. Вторичная устойчивость развивается быстро. Перекрестная резистентность к другим противотуберкулезным препаратам не установлена.

Производное **рифампицина** - рифобутин. In vitro этот препарат действует на 30% микобактерий туберкулеза, устойчивых к **рифампицину**. Данные о клиническом применении рифобутина пока весьма ограничены.

Пиразинамид (PZM) - синтетический высокоэффективный и строго специфичный противотуберкулезный препарат.

Действие **пиразинамида** на микобактерии туберкулеза в своем роде исключительно, так как оно наиболее выражено в очагах казеозного некроза, имеющего кислую реакцию. Максимальный бактериостатический эффект **пиразинамида** установлен именно в кислых средах (рН 5,5). Механизм его действия на микобактерии туберкулеза не вполне ясен, однако важнейшим условием его антимикробной активности является превращение в пиразинокарбоновую кислоту. **Пиразинамид** действует на микобактерии туберкулеза человеческого вида в основном бактериостатически, обладает стерилизующими свойствами.

После приема внутрь **пиразинамид** быстро всасывается в кровь. Максимальная его концентрация в крови достигается через 1-3 ч после приема. Препарат равномерно распределяется в организме, легко проникает в очаги казеозного некроза.

Метаболизируется **пиразинамид** в печени. Продукты его метаболизма и частично сам **пиразинамид** в неизменном виде выделяются с мочой.

Суточную лечебную дозу **пиразинамида** (25-35 мг/кг) больные принимают перорально. Однократный прием суточной дозы препарата эффективнее дробного его введения. При лечении **пиразинамидом** широко применяется интермиттирующая методика. Возможно также ежедневное его назначение.

Побочные эффекты при соблюдении рекомендуемых доз **пиразинамида** относительно редки. Возможны легкие нарушения пищеварения, нарушения функции печени, а также увеличение содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и боли в суставах. Как правило, они быстро проходят после кратковременной отмены препарата и симптоматической терапии. К числу крайне редких побочных реакций относят появление на фоне лечения **пиразинамидом** экзантем или повышенной фоточувствительности.

Противопоказано назначение **пиразинамида** при тяжелых нарушениях функции печени, подагре, беременности. Вероятность появления побочных эффектов возрастает при одновременном употреблении алкоголя.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к **пиразинамиду** встречается редко. Вторичная устойчивость развивается относительно медленно. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам не установлено.

Этамбутол (EMB) - синтетический эффективный противотуберкулезный препарат.

Механизм действия **этамбутола** основан на подавлении синтеза и стабилизации рибонуклеиновой кислоты микобактерий туберкулеза. В результате обратимо блокируется синтез клеточной стенки микроба. Такой эффект возникает при постоянной и достаточно высокой концентрации препарата в крови. Действует **этамбутол** в основном бактериостатически, хотя имеются отдельные указания и на возможность бактерицидного эффекта.

При пероральном приеме всасывается примерно 70% препарата. Максимальный уровень в крови создается через 2-3 ч после приема. **Этамбутол** быстро накапливается в эритроцитах, которые превращаются в своеобразное депо этого препарата. Постепенно **этамбутол** равномерно распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма.

Выводится **этамбутол** с мочой в основном в неизменном виде. Суточную лечебную дозу **этамбутола** (25 мг/кг) принимают внутрь. Однократный прием суточной дозы препарата эффективнее дробного его введения. Обычно **этамбутол** назначают ежедневно, иногда прерывисто - 2-3 раза в неделю.

При лечении **этамбутолом** побочные реакции наблюдают редко. Но иногда его назначение приводит к расстройствам зрения: снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, изменения цветоощущения и т.д. При отмене препарата эти явления, как правило, проходят. Тем не менее при лечении **этамбутолом** целесообразен офтальмологический контроль. Другие побочные реакции - аллергия, нарушения функции желудочно-кишечного тракта - встречаются довольно редко.

Противопоказано назначение **этамбутола** при повреждениях зрительного нерва. С осторожностью препарат назначают больным со сниженной функцией почек из-за возможной кумуляции. Не рекомендуется лечение **этамбутолом** женщин в первом **триместре** беременности. Особая осторожность необходима при лечении детей.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к **этамбутолу** практически не встречается. Вторичная устойчивость развивается очень медленно. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезным средствам не бывает. **Этамбутол** препятствует развитию лекарственной устойчивости у возбудителя туберкулеза к другим противотуберкулезным препаратам, что делает его ценным композиционным партнером.

Стрептомицин (STR) - первый антибиотик, у которого была обнаружена противотуберкулезная активность, до сих пор не утратил своего значения.

Механизм действия **стрептомицина** основан на нарушении белкового синтеза возбудителя туберкулеза. Препарат вступает в соединение с нуклеиновыми кислотами, играющими важную роль в построении ферментов микробной клетки, и нарушает их обмен. Действует **стрептомицин** в основном бактериостатически, но может оказывать и бактерицидное действие на быстро размножающиеся штаммы микобактерий туберкулеза при прогрессирующем течении заболевания. В кислой среде **стрептомицин** теряет свою активность.

При внутримышечном введении **стрептомицин** быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-1 ч после введения. В организме **стрептомицин** распределяется неравномерно: большая часть введенного препарата накапливается в почках, меньшая - в легких, лимфатических узлах, серозных полостях. Препарат почти не проникает в мышцы, кости и центральную нервную систему. В течение 24 ч 60-80% **стрептомицина** выводится почками.

Суточную лечебную дозу **стрептомицина** (16 мг/кг) вводят внутримышечно однократно. При необходимости **стрептомицин** можно вводить интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно. Для эндолумбального введения используют **стрептомицина** хлоркальциевый комплекс.

При использовании **стрептомицина** нередко возникают вестибулярные и кохлеарные нарушения. Снижение слуха часто имеет необратимый характер. Чрезвычайно важна своевременная диагностика этих побочных реакций и немедленная отмена препарата. Побочные аллергические реакции также бывают довольно часто. Нефропатия, нарушения в системе кроветворения наблюдаются реже.

Противопоказано назначение **стрептомицина** при поражении VIII пары черепномозговых нервов, нарушении функции почек, гипертонической болезни, облитерирующем энтеритите. Его нельзя назначать пациентам с повышенной чувствительностью к антибиотикам. Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к **стрептомицину** встречается значительно чаще, чем к другим противотуберкулезным препаратам. Вторичная лекарственная устойчивость возникает быстро. Существует неполная перекрестная устойчивость между **стрептомицином**, **канамицином** и **флоримицином**. Перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами не установлено. Назначение **стрептомицина** на ранних этапах лечения уменьшает вероятность появления устойчивых к противотуберкулезным препаратам субпопуляций туберкулезного возбудителя.

Протионамид (РТН) - химиопрепарат, являющийся гомологом **этионамида**.

Механизм действия **протионамида** не вполне ясен. По-видимому, он связан с нарушением обмена микробной клетки. В основном **протионамид** обладает бактериостатическим действием, хотя имеются отдельные указания и на возможность бактерицидного эффекта. **Протионамид** сохраняет свою активность в кислой среде.

Протионамид довольно медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальный уровень его концентрации в крови достигается через 1-2 ч после приема. Препарат равномерно распределяется в организме, хорошо проникает в спинномозговую жидкость. Метаболизм **протионамида** изучен недостаточно. Предположительно 90% препарата метаболизируется в печени.

Суточная лечебная доза **протионамида** 15 мг/кг. Обычно препарат назначают внутрь. При необходимости возможно его внутривенное капельное, а также ректальное введение.

Переносимость **протионамида** существенно различается. Причина этого окончательно не установлена. По-видимому, существенное значение имеют генетические факторы, определяющие особенности метаболизма препарата. К основным побочным эффектам **протионамида** относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта,

нефротоксические и психические нарушения. Реже возникают дисфункция печени и угревая сыпь.

Противопоказано назначение **протионамида** при тяжелых поражениях печени, эпилепсии, психозах, нарушениях системы кроветворения, хроническом алкоголизме, а также при беременности.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к **протионамиду** встречается редко, а вторичная развивается относительно медленно. Возможно возникновение перекрестной лекарственной устойчивости к **этионамиду** и тибону, редко - к **изониазиду**.

Этионамид - синтетический противотуберкулезный препарат, полученный раньше **протионамида**. Основные характеристики и свойства этих препаратов в значительной степени совпадают. Методика применения такая же, как у **протионамида**. Однако **этионамид** гораздо более токсичен. Он часто вызывает побочные реакции, что существенно ограничивает его применение.

Канамицин - антибиотик из группы **аминогликозидов**. Бактериостатическое действие **канамицина** похоже на действие **стрептомицина**. Оно связано с нарушением синтеза белка у микобактерий туберкулеза. **Канамицин** блокирует специфические протеины рибосом и препятствует правильному включению **аминокислот** в растущую полипептидную цепь. В целом **канамицин** действует на микобактерии слабее, чем **стрептомицин**. Однако он способен эффективно влиять на устойчивые к **стрептомицину** штаммы возбудителя. Это свойство **канамицина** определяет его ценность для лечения больных с устойчивостью микобактерий туберкулеза к **стрептомицину**.

При внутримышечном введении **канамицин** быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-1 ч после введения.

Суточная лечебная доза **канамицина** (16 мг/кг) вводится внутримышечно однократно. При необходимости **канамицин** можно вводить интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно.

При назначении **канамицина** возможны те же побочные реакции, что и при использовании **стрептомицина**.

Противопоказаниями для применения **канамицина** являются нарушение функции почек, поражение VIII пары черепномозговых нервов, облитерирующий эндартериит, гипертоническая болезнь. Его нельзя назначать пациентам с повышенной чувствительностью к антибиотику. Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей.

Первичная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза к **канамицину** встречается относительно редко. Вторичная лекарственная устойчивость при лечении возникает довольно быстро. Возможна неполная перекрестная устойчивость между **стрептомицином**, **канамицином** и **флоримицином**.

Флоримицин - антибиотик, близкий по своим основным характеристикам и свойствам к **стрептомицину**. Методика применения такая же, как и у **стрептомицина**. Возможно развитие тех же побочных реакций, что и при назначении **стрептомицина**.

Флоримицин задерживает рост микобактерий, устойчивых к **стрептомицину** и **канамицину**. В то же время **стрептомицин** и **канамицин** не действуют на микобактерии, устойчивые к

флоримицину. Поэтому целесообразно сначала назначать **стрептомицин**, далее **канамицин** и только затем, при устойчивости к этим антибиотикам, **флоримицин**.

Циклосерин - антибиотик широкого спектра действия. Препарат вызывает определенные нарушения в жизнедеятельности микобактерий, которые в результате теряют кислотоустойчивость и приобретают необычную форму. Механизм действия бактериостатический. **Циклосерин** сохраняет активность в кислой среде.

После приема внутрь **циклосерин** быстро всасывается. Самый высокий уровень его в крови определяется через 3-4 ч. Препарат равномерно распределяется в организме, выводится с мочой.

Суточную лечебную дозу **циклосерина** (10-20 мг/кг) назначают обычно перорально. При необходимости **циклосерин** можно вводить интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно.

При использовании **циклосерина** часто возникают побочные реакции со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение сна, раздражительность. Иногда наблюдаются более тяжелые расстройства: чувство страха, психастения, галлюцинации. Из-за плохой переносимости **циклосерин** применяют в основном только при устойчивости микобактерий к другим противотуберкулезным препаратам.

Первичная лекарственная устойчивость к **циклосерину** встречается довольно редко. Вторичная лекарственная устойчивость развивается медленно. Перекрестная лекарственная устойчивость не установлена.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) - химиопрепарат, обладающий слабым бактериостатическим действием в отношении микобактерий туберкулеза.

Туберкулостатический эффект ПАСК обусловлен ее конкурентным взаимоотношением с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также с биотином, которые являются факторами роста микобактерий.

ПАСК метаболизируется главным образом в печени: происходит ацетилирование и соединение ПАСК с **глицином**. За сутки почками выводится 90-100% принятой ПАСК.

Суточная лечебная доза ПАСК 150-200 мг/кг. Перорально приходится назначать большое количество препарата, поэтому иногда предпочтение отдают внутривенному капельному введению ПАСК. Препарат также можно вводить ректально, методом электрофореза, применять местно. Следует учитывать, что в растворенном виде ПАСК через 30-60 мин разлагается. Более эффективно однократное введение суточной дозы препарата.

Побочные реакции при лечении ПАСК возникают часто со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, кожи и почек. В настоящее время из-за частых побочных реакций ПАСК применяют лишь при устойчивости микобактерий к другим противотуберкулезным препаратам.

ПАСК нельзя применять у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нефросклерозом и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, нарушениями водно-солевого обмена, сердечно-сосудистой недостаточностью.

Первичная резистентность микобактерий туберкулеза к ПАСК встречается относительно редко. Вторичная резистентность развивается медленно. Перекрестная устойчивость не установлена.

Тиоацетазон - синтетический противотуберкулезный препарат. Механизм туберкулоостатического действия **тиоацетазона** связывают с его способностью подавлять активность диаминооксидазы и образовывать комплексные соединения с микроэлементами меди, входящими в состав микобактерий.

Максимальная концентрация в крови достигается через 2-4 ч после приема препарата, бактериостатическая концентрация сохраняется в течение 10-12 ч. Через 24 ч с мочой и калом выводится около 80% принятой дозы.

Суточная лечебная доза **тиоацетазона** 1,0-1,5 мг/кг. Обычно препарат принимается перорально. Возможно также и местное применение.

Уже в первую неделю лечения **тиоацетазоном** могут возникнуть головная боль, головокружение, бессонница, сыпь на коже. Позднее отмечают нарушения функции печени и почек. В настоящее время из-за частых побочных реакций **тиоацетазон** применяют лишь при устойчивости к другим препаратам.

Тиоацетазон нельзя применять у больных сахарным диабетом, при заболеваниях центральной нервной системы, а также при поражении печени, почек, системы кроветворения.

Первичная устойчивость к **тиоацетазону** встречается относительно редко, вторичная развивается медленно. Перекрестной устойчивости не установлено.

В настоящее время созданы новые многокомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами нескольких основных противотуберкулезных препаратов. Эти комбинированные препараты имеют высокую эффективность и при правильном применении хорошо переносятся больными. Важно также, что их использование удобно для больных и медицинского персонала. К таким препаратам относятся **рифатер** (изониазид, **рифампицин**, **пиразинамид**) и **рифинах** (изониазид и **рифампицин**), **трикокс** (изониазид, **рифампицин**, **пиразинамид**), **изопродиан** (изониазид, **протионамид**, дапсон), **изозид** (изониазид, **пиридоксина гидрохлорид**), **тебесиум** (изониазид, **пиридоксина гидрохлорид**).

Клиническая эффективность основных противотуберкулезных препаратов в значительной степени зависит от того, где находится возбудитель туберкулеза: внеклеточно или внутриклеточно (табл.3).

При внеклеточной локализации микобактерий туберкулеза наиболее эффективны **рифампицин**, **изониазид** и **стрептомицин**, а при внутриклеточной - **рифампицин**, **пиразинамид** и **изониазид**.

В активной фазе туберкулезного воспаления локализация возбудителя туберкулеза зависит от типа воспаления. Преобладание экссудативной тканевой реакции свидетельствует о преимущественно внеклеточной локализации микобактерий туберкулеза. Для пролиферативных воспалительных изменений более свойственна внутриклеточная локализация возбудителя. При активном туберкулезе воспалительная реакция часто носит смешанный экссудативно-пролиферативный характер. Поэтому для лечения оптимальным является сочетание препаратов, действующих на бактерии, расположенные как внеклеточно, так и внутриклеточно .

Таблица 3 Активность противотуберкулезных средств в зависимости от локализации микобактерий туберкулеза

<i>Препарат</i>	<i>Активность</i>
Изониазид Рифампицин	Высокая при внеклеточной и внутриклеточной локализации
Этамбутол Этионамид Протионамид Циклосерин	Средняя при внеклеточной и внутриклеточной локализации
Стрептомицин Канамицин Флоримицин	Высокая при внеклеточной и слабая при внутриклеточной локализации
Пиразинамид	Высокая только при внутриклеточной локализации
ПАСК Тибон	Слабая при внеклеточной и внутриклеточной локализации

В фазе рассасывания и уплотнения туберкулезного воспаления микобактерии туберкулеза расположены в основном внутриклеточно. В этой ситуации предпочтительнее использовать те препараты, которые обладают высокой внутриклеточной активностью.

Эффект противотуберкулезных препаратов зависит также от особенностей бактериальной популяции, в частности, от ее метаболической активности и темпов роста (табл.4).

При активном туберкулезе преобладают быстро размножающиеся штаммы бактерий. При внеклеточной локализации микобактерий наиболее обосновано назначение рифампицина, изониазида и стрептомицина, при внутриклеточной - пиразинамида.

Таблица 4 Эффективность основных противотуберкулезных средств в субпопуляциях микобактерий туберкулеза

<i>Локализация</i>	<i>Субпопуляция МБТ</i>	<i>Эффективные средства</i>
--------------------	-------------------------	-----------------------------

Стенка каверны Зона экссудации и некроза	Быстро растущая, в основном внеклеточно	Изониазид Рифампицин Стрептомицин Этамбутола Канамицин Флоримицин Циклосерин Этионамид Протионамид
Гранулематозное воспаление	Быстро растущая внутриклеточно	Пиразинамид
Гранулематозное воспаление	Медленно растущая с "пиками" роста (прерывистый рост)	Изониазид Рифампицин Пиразинамид
Гранулематозное воспаление, фиброзные очаги, рубцы	Персистирующая	Отсутствуют

По мере рассасывания и уплотнения туберкулезного воспаления метаболическая активность микобактерий снижается. Однако при недостаточной эффективности антибактериальной терапии она может вновь возрасти. В этой ситуации наиболее эффективно действующими препаратами являются **рифампицин, изониазид и пиразинамид**.

Часто в организме больного туберкулезом одновременно существуют различные популяции микобактерий, имеющие разную метаболическую активность. Это важно предусмотреть при составлении схемы антибактериальной терапии. Целесообразно применять комбинацию противотуберкулезных препаратов, действующих как на быстро, так и на медленно размножающиеся штаммы. С этих позиций наиболее обосновано одновременное использование **изониазида, рифампицина и пиразинамида**. К этой общепризнанной базисной комбинации подключают другие противотуберкулезные препараты с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Глава 4

Дозы и пути введения противотуберкулезных лекарственных средств

Эффективность лечения туберкулеза во многом зависит от дозы и режима приема противотуберкулезных лекарственных средств (табл. 5)

Для создания высокой концентрации в крови и тканях суточную дозу каждого противотуберкулезного препарата вводят однократно. Эффективность препарата при этом повышается. Одновременно снижается вероятность возникновения лекарственной устойчивости. В случае плохой переносимости однократно принимаемой суточной дозы препарата можно перейти на его дробный прием, однако эффективность лечения при этом снижается.

Эффект однократного приема суточной дозы фторхинолонов (офлоксацина, **ципрофлоксацина** и **лемефлоксацина**) у больных туберкулезом также оказывается более высоким.

Для достижения максимального лечебного действия противотуберкулезные препараты лучше применять **натощак**. Назначение препаратов после еды отрицательно влияет на их фармакологическую активность. Исключения могут быть сделаны в тех случаях, когда пациент плохо переносит такой прием препаратов. По этой причине **изониазид** и его гомологи, **пиразинамид**, **протионамид**, ПАСК и **тиоацетазон** больные часто принимают внутрь через 30-60 мин после еды. **Рифампицин** при необходимости также можно принимать внутрь через 1-2 ч после еды. **Этамбутол** после еды назначать не следует, так как в этих условиях происходит его быстрая инактивация и лечебный эффект отсутствует.

Результативность фторхинолонов мало зависит от того, до или после еды больные принимают препарат этой группы.

Интервал между приемом противотуберкулезных препаратов по возможности должен быть минимальным. Данная методика обеспечивает синергизм воздействия на микобактерии туберкулеза и является весьма эффективной. Однако при плохой ее переносимости интервал между приемом препаратов может быть увеличен до 6 ч.

Таблица 5 Дозы и режим приема основных противотуберкулезных средств

Название	Ежедневный прием	Прерывистый прием (2-3 раза в неделю)	Максимальная доза в сутки, мг	Основной путь введения *
	средняя суточная доза, мг/кг	средняя суточная доза, мг/кг		
Изониазид	10-15	15	600-900	Внутрь
Рифампицин	8-10	10	450-600	Внутрь

Пиразинамид	25-35	35	150-200	Внутрь
Стрептомицин	15-20	20	750-1000	Внутримышечно
Этамбутол	25-30	30	1200-1600	Внутрь
Протионамид	10-20	20 **	750	Внутрь
Канамицин	15-20	15-20**	750-1000	Внутримышечно
Флоримицин	15-20	15-20**	750-1000	Внутримышечно
Циклосерин	10-20	-	750	Внутрь
ПАСК	150-200	-	15000	Внутрь
Тиоацетазон	1,0-1,5	-	500	Внутрь
Офлоксацин (таривид)	10-15	-	600-800	Внутрь
Ципрофлоксацин (ципробай)	15	-	750-1000	Внутрь
Ломефлоксацин (максаквин)	15	-	800	Внутрь

** При необходимости некоторые противотуберкулезные препараты можно вводить парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно), а также ректально (капельно и в свечах), интратрахеально, интраплеврально или эндолумбально (см. в гл.2).*

*** Небольшой опыт.*

Наряду с ежедневным приемом противотуберкулезных препаратов во многих случаях обосновано и прерывистое их использование (интермиттирующая методика). Принципиально такой режим приема возможен только для препаратов, обладающих высокой или средней эффективностью: **изониазида**, **рифампицина**, **пиразинамида**, **стрептомицина**, **этамбутола** и, по-видимому, **протионамида**. При их использовании возникает постантибиотический эффект. Выжившие по окончании действия препарата микобактерии туберкулеза на определенное время теряют способность к размножению. В этом состоянии они мало чувствительны к воздействию препаратов. При такой ситуации ежедневное применение препаратов не улучшает результаты

лечения. Через определенный промежуток времени способность к размножению у микобактерий восстанавливается и назначение препаратов вновь становится эффективным.

Обычно к прерывистому приему противотуберкулезных препаратов переходят после 2-4 мес ежедневного их использования. Препарат назначают 1 раз в день 2 или 3 раза в неделю в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. При использовании интермиттирующей методики лечения доза может быть увеличена, но она не должна превышать максимально допустимую суточную дозу препарата (см. табл. 5).

ПАСК и **тиоацетазон** нельзя назначать прерывисто. Эти противотуберкулезные препараты слабо влияют на микобактерии туберкулеза и не вызывают постантибиотического эффекта.

Прием противотуберкулезных препаратов следует контролировать, поскольку их нерегулярное и беспорядочное использование резко снижает эффективность лечения. Ненормальный образ жизни, связанный с отсутствием постоянного места жительства, вредными привычками, низкой общей культурой, а у ряда пациентов - элементарного благоразумия, часто лежат в основе неправильного и нерегулярного приема лекарств. К сожалению, существующие методы контроля - прием лекарств в присутствии медицинского персонала, определение концентрации препарата в крови или в моче - далеко не всегда обеспечивают должный режим. В этой ситуации эффективность лечения неизбежно снижается.

Глава 5

Взаимодействие противотуберкулезных средств с другими лекарствами

Сведения о взаимодействии противотуберкулезных препаратов между собой и с другими лекарственными средствами имеют большое практическое значение. Оно обусловлено тем, что курс лечения туберкулеза всегда связан с одновременным использованием нескольких препаратов. Лечение, как правило, бывает весьма продолжительным, а у больных туберкулезом нередко встречаются различные сопутствующие заболевания. Они, естественно, требуют соответствующей лекарственной терапии.

Взаимное влияние противотуберкулезных препаратов происходит на этапах всасывания, циркуляции в крови и связывания белками плазмы, метаболизма и секреции. При этом возможны как синергизм лечебного эффекта принимаемых больным препаратов, так и, наоборот, снижение их активности. Одновременно может произойти повышение или снижение побочного действия применяемых препаратов.

Взаимодействие противотуберкулезных препаратов изучено недостаточно, однако уже сегодня известны многие факты, которые необходимо учитывать при лечении больных (табл. 6).

Нельзя комбинировать **стрептомицин** с **канамицином** и с **флоримицином**, так как все эти препараты вызывают неврит VIII пары черепномозговых нервов. **Изониазид** не следует комбинировать с его гомологами **фтивазидом**, **метазидом**, **ИНХА-17**. Одновременное их назначение повышает вероятность развития побочных реакций.

Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с другими лекарствами изучено слабо. **Рифампицин** чаще других противотуберкулезных препаратов взаимодействует с другими лекарственными средствами (табл. 7). Это обусловлено способностью **рифампицина** вызывать индукцию микросомального цитохромного комплекса Р-450 в клетках печени. В результате

повышается скорость метаболических превращений многих лекарств и уровень их в крови снижается. В свою очередь некоторые лекарства влияют на метаболизм **рифампицина**.

Таблица 6 Взаимодействие противотуберкулезных средств

<i>Препарат</i>	<i>Эффект при одновременном приеме изониазида</i>
Рифампицин	Повышение концентрации свободного рифампицина в крови, увеличение частоты медикаментозного гепатита
Стрептомицин	Замедление выведения стрептомицина и изониазида с мочой, увеличение частоты побочных нейротоксических реакций
Протионамид	Резкое увеличение концентрации протионамида в крови: доза протионамида должна быть снижена до 500 мг в день
Циклосерин	Увеличение частоты и выраженности побочных реакций со стороны центральной нервной системы
ПАСК	Увеличение концентрации изониазида в крови

При одновременном назначении **рифампицина** и других лекарственных средств необходима коррекция дозы этих препаратов (табл. 7). Интервал между приемом **рифампицина** и указанных лекарств целесообразно увеличить. Желательно, чтобы он был не менее 6 ч. После отмены **рифампицина** также необходима повторная коррекция дозы этих лекарств.

Следует также учитывать, что **рифампицин** взаимодействует с контрастными препаратами, применяемыми при холецистографии. Под его влиянием могут искажаться результаты рентгенографических исследований.

Таблица 7 Взаимодействие **рифампицина с другими лекарствами**

<i>Лекарства</i>	<i>Эффект при одновременном приеме рифампицина</i>
Антациды	Ухудшение всасывания рифампицина , снижение его концентрации в крови
Антагонисты кальция (верапамил, нифедипин)	Снижение концентрации кальциевого антагониста в крови

Антиаритмические средства (хинидин и др.)	Снижение в крови концентрации антиаритмического средства
Антикоагулянты кумаринового типа (аценокумарол и др.)	Значительное усиление распада антикоагулянта
Барбитураты фенобарбитал и др.)	Снижение концентрации барбитурата в крови
Блокаторы бета - адрено - рецепторов (пропранолол и др.)	Резкое снижение в крови концентрации бета-адреноблокатора
Кортикостероиды кортизон и т.д.)	Усиление распада кортикостероида
Ко-тримоксазол	Существенное увеличение концентрации рифампицина в крови
Нейролептики (галоперидол и др.)	Снижение концентрации нейролептика в крови
Оральные гормональные контрацептивы	Резкое усиление распада контрацептива
Производные дигиталиса (дигоксин и др.)	Снижение уровня производного дигиталиса в крови
Противогрибковые препараты (кетоконазол и др.)	Одновременное резкое снижение концентрации в крови рифампицина и противогрибкового препарата
Сахаропонижающие препараты (толбутамид натрия и др.)	Резкое усиление распада сахаропонижающего препарата
Теofilлин	Снижение концентрации теofilлина в крови
Транквилизаторы (диазепам и др.)	Снижение концентрации транквилизатора в крови
Циклоспорин А	Снижение концентрации циклоспорина А в крови

Изониазид также весьма активно взаимодействует с другими лекарствами (табл.8).

Одновременное назначение **изониазида** и других лекарственных средств требует повышенного внимания к состоянию пациентов. При появлении побочных реакций и тем более осложнений одновременный прием следует прекратить. При лечении **изониазидом** нельзя употреблять алкоголь, поскольку их сочетание резко увеличивает токсичность **изониазида**.

Таблица 8 Взаимодействие **изониазида с другими лекарствами**

<i>Лекарства</i>	<i>Эффект при одновременном приеме изониазида</i>
Антациды	Снижение всасываемости изониазида и концентрации его в крови
Антикоагулянты кумаринового типа (аценокумарол и др.)	Увеличение риска геморрагии
Противосудорожные средства (карбамазепин и др.)	Снижение скорости распада противосудорожного средства
Барбитураты (фенобарбитал и др.)	Усиление гепатотоксичности изониазида
Блокаторы бета- адренорецепторов (пропранолол и др.)	Замедление распада изониазида
Витамин Д	Снижение печеночного метаболизма витамина Д
Дисульфирам (тетурам)	Нарушения функции центральной нервной системы
Инсулин	Усиление всасывания изониазида , повышение концентрации инсулина в крови
Кортикостероиды (кортизон и др.)	Нарушения метаболизма кортикостероида
Нейролептики (галоперидол)	Возрастание концентрации нейролептика в крови
Парацетамол	Увеличение токсичности парацетамола

Пиразинамид практически несовместим с ацетилсалициловой и аскорбиновой кислотами, пробенецидом, контрастными веществами, содержащими йод. Из-за снижения противотуберкулезной активности **пиразинамида** при сочетании с кортикостероидами лучше их вместе не назначать.

Стрептомицин, назначенный одновременно с **бензилпенициллином**, **диклоксациллином**, **оксациллином** или цефалоспоридами усиливает воздействие на неспецифическую микрофлору. Сочетание **стрептомицина** или **канамицина** с **бисептолом**, **линкомицином**, **олеандомицином** или **фузидином**, напротив, уменьшает антимикробный эффект.

Этамбутол нельзя назначать одновременно с **дисульфирамом** (тетурамом). Их сочетание приводит к резкому повышению концентрации **этамбутола** в крови и возникновению токсических побочных эффектов. **Этамбутол** также несовместим со спермином, спермидином, препаратами магния.

Протионамид несовместим с гипотензивными препаратами, фенотиразином. В период лечения **протионамидом** недопустимо употребление алкоголя.

Конечно, в настоящее время известны далеко не все эффекты взаимодействия противотуберкулезных и других препаратов. Эти сведения будут непрерывно расширяться и углубляться.

Глава 6

Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза и методика антибактериальной терапии

Результат лечения больных во многом зависит от эффективности воздействия противотуберкулезных препаратов на микобактерии туберкулеза. В связи с этим степень их чувствительности или устойчивости к препаратам имеет важное значение.

Деление микобактерий на чувствительные и устойчивые производится на основании критериев, установленных клинико-лабораторными исследованиями. Мерой или критерием чувствительности является минимальная концентрация препарата, задерживающая рост микобактерий туберкулеза при стандартных условиях. Устойчивыми считают микобактерии, которые сохраняют способность к росту при определенных концентрациях противотуберкулезных препаратов в питательной среде (табл.9).

Таблица 9 Критерии устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам

Препарат	Минимальная эффективная концентрация препарата, мкг/л	
	жидкая среда	плотная среда
Изониазид	1	1
Рифампицимин	1	20
Стрептомицин	5	5
Этамбутол	2	2
Протионамид	5	30

Канамицин	10	30
Флоримицин	10	30
Циклосерин	30	50
Тиоацетазон	10	2

Существуют две основные теории возникновения лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. Согласно одной из них - теории спонтанных мутаций, лекарственная устойчивость является результатом существования в бактериальных культурах спонтанно устойчивых микобактерий, которые при медикаментозном лечении продолжают размножаться, в то время как рост чувствительных штаммов подавляется. Другая - это теория адаптации, рассматривает развитие лекарственной устойчивости как результат постепенного приспособления микобактерий туберкулеза к применяемым противотуберкулезным препаратам.

Во фтизиатрии условно приняты понятия первичной и вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Первичной считают лекарственную устойчивость микобактерий у больных, которые не лечились противотуберкулезными препаратами, а вторичной - устойчивость, возникшую в процессе противотуберкулезной терапии.

В ряде случаев обнаруживают микобактерии, устойчивые к нескольким противотуберкулезным препаратам. Специальные исследования установили, что при впервые выявленном туберкулезе легких в среднем только 1 из 1 млн микобактерий, присутствующих в организме больного, устойчива к **изониазиду**. К **рифампицину** устойчива 1 из 100 млн микобактерий. Соответственно вероятность появления особи, устойчивой одновременно к двум этим препаратам, равна 1 на 100 триллионов. Таким образом, теоретически первичная устойчивость микобактерий к нескольким препаратам должна встречаться довольно редко. Чаще случаи полирезистентности микобактерий связаны со вторичной лекарственной устойчивостью. Обычно она развивается из-за неправильно организованного режима антибактериальной терапии или по вине пациента, не выполняющего предписания врача. В этих условиях нередко возникают штаммы, устойчивые к нескольким противотуберкулезным препаратам, и заболевание медленно прогрессирует, несмотря на проводимую терапию.

В последние годы установлено увеличение числа больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий. Эта тенденция отмечена во многих странах, в том числе в России. В США первичную лекарственную устойчивость микобактерий к одному противотуберкулезному препарату выявляют в среднем в 33% случаев, к нескольким - примерно в 19%. Вторичную лекарственную устойчивость определяют соответственно в 44 и в 30%. Данные о лекарственной устойчивости в России еще более неутешительные. В клинике Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН частота лекарственной устойчивости у впервые выявленных нелеченных больных составляет 50,1%, а среди кратковременно принимающих препараты - 67,3%. У больных с рецидивом туберкулеза устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам установлена в 77,3% случаев, а у больных с хроническими формами заболевания - в 90,3%. Устойчивость к трем и более препаратам выявлена у 74,5% ранее лечившихся больных. Приведенные данные основаны на результатах бактериологического исследования бронхиального содержимого у больных туберкулезом легких. Наряду с этим изучали лекарственную устойчивость микобактерий, полученных непосредственно из очага поражения во время хирургического вмешательства по

поводу легочного туберкулеза. Оказалось, что в стенке каверны, как правило, присутствуют штаммы микобактерий, устойчивые к нескольким противотуберкулезным препаратам, а штаммы из бронхиального содержимого у этих же больных были монорезистентны. Таким образом, в клинической практике приходится встречать и так называемую скрытую лекарственную устойчивость, которую можно установить только при непосредственном бактериологическом исследовании пораженной легочной ткани.

Сравнительно редко у больных туберкулезом находят лекарственно-зависимые микобактерии туберкулеза. Они интенсивнее растут при наличии соответствующих противотуберкулезных препаратов в питательной среде. При отсутствии противотуберкулезных препаратов такие микобактерии перестают размножаться. Обычно зависимость микобактерий от препаратов не является стойкой и быстро исчезает при пересевах.

В принципе у микобактерий туберкулеза может сформироваться устойчивость к любому противотуберкулезному препарату. Однако к одним из них она возникает быстро, к другим - относительно медленно. Темпы развития лекарственной устойчивости во многом зависят от режима антибактериальной терапии.

Для лечения впервые выявленного больного туберкулезом следует применять наиболее эффективные противотуберкулезные препараты. При выборе препарата необходимо учитывать механизм его антибактериального эффекта, способность воздействовать на быстро размножающиеся и медленно размножающиеся штаммы возбудителя, а также степень его влияния на микобактерии при их внеклеточной и внутриклеточной локализации. Чем выше эффективность применяемых препаратов, тем меньше вероятность формирования устойчивых к ним штаммов микобактерий.

Более эффективного воздействия на микобактерии туберкулеза достигают при создании высокой концентрации препарата в крови и тканях.

С этой целью всю суточную дозу противотуберкулезного препарата вводят однократно. Одновременно назначают несколько антибактериальных препаратов, поскольку эффект, достигаемый при использовании комбинации препаратов, всегда превышает результат лечения только одним из них. В самом начале терапии такая тактика оправдана еще и потому, что чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам у впервые выявленного больного не известна. Она может быть установлена лишь через несколько недель. Вместе с тем, чем раньше начато лечение, тем оно успешнее. Поэтому к антибактериальной терапии приступают, не ожидая бактериологической оценки чувствительности микобактерий к препаратам. Как правило, такая комбинированная терапия дает необходимый эффект, так как полирезистентные штаммы микобактерий туберкулеза встречаются значительно реже, чем штаммы, устойчивые только к одному из препаратов.

При выявлении в бактериальной популяции микобактерий, устойчивых к какому-либо противотуберкулезному препарату, его обычно исключают из схемы лечения. Вместо него назначают препарат, к которому микобактерии чувствительны. Исключением является **изониазид**, который целесообразно применять несмотря на выявленную устойчивость: до сих пор не установлено четкой связи между устойчивостью микобактерий туберкулеза к **изониазиду** в лабораторных условиях и его клинической эффективностью.

Глава 7

Режимы антибактериальной терапии туберкулеза

В настоящее время разработаны стандартные режимы антибактериальной терапии, основанные на применении новых, высокоэффективных комбинаций противотуберкулезных препаратов. Существуют также схемы лечения, адаптированные к определенным ситуациям: обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, наличие у пациента сопутствующих заболеваний, плохая переносимость одного или нескольких противотуберкулезных препаратов.

Предлагаемые режимы антибактериальной терапии в ряде случаев могут быть использованы без каких-либо изменений. Однако часто определенные изменения все же необходимы. Это связано с большим разнообразием клинического течения туберкулеза и различной его динамикой в процессе лечения. Вместе с тем стандартные режимы химиотерапии всегда остаются хорошей базой, на основе которой возможна успешная индивидуализация лечебной тактики.

Выбор режима антибактериальной терапии больного туберкулезом зависит от многих факторов (табл.10). Это прежде всего давность заболевания, клиническая форма и фаза туберкулезного процесса, наличие и массивность бактериовыделения, а также выявление полостей распада в легких. Большое значение имеют индивидуальные особенности организма пациента и сопутствующие заболевания. При выборе лечебной тактики и организационной формы должны быть также учтены социальное положение, материальная обеспеченность, психологические особенности и отношение самого пациента к заболеванию туберкулезом.

Стандартные режимы антибактериальной терапии наиболее полно разработаны для впервые выявленных больных туберкулезом легких. Они основаны на применении новых эффективных комбинаций противотуберкулезных препаратов, позволяющих в течение короткого времени достигнуть прекращения бактериовыделения и стойкого клинического излечения большинства больных. Стандартные краткосрочные режимы антибактериальной терапии получили широкое распространение благодаря инициативе ВОЗ и Международного противотуберкулезного союза.

Таблица 10

Режимы антибактериальной терапии

<i>Критерии</i>	<i>Режим</i>	
	<i>стандартный</i>	<i>нестандартный</i>
Анамнез	Впервые выявленный активный туберкулез	Обострение или рецидив
Симптомы	Слабо или умеренно выражены	Резко выражены
Протяженность поражения	Ограниченная, Умеренная	Большая
Полости распада (CV)	Отсутствуют или выявлены единичные CV диаметром менее 2 см	Выявлены множественные CV или CV диаметром более 2 см

Бактериовыделение	Не установлено или скудное	Массивное
Лекарственная устойчивость МБТ	Нет	Есть
Сопутствующие заболевания	Отсутствуют или находятся в стадии ремиссии	Есть и находятся в активной фазе
Переносимость лечения	Хорошая	Плохая
Социальный статус	Стабильный, благополучный	Нестабильный, неблагополучный

Режимы антибактериальной терапии у впервые выявленных больных туберкулезом

Эксперты ВОЗ подчеркивают следующие преимущества краткосрочного курса антибактериальной терапии туберкулеза:

1. Высокая терапевтическая эффективность и низкая частота рецидивов.
2. Снижение вероятности развития вторичной лекарственной устойчивости.
3. Уменьшение общей медикаментозной нагрузки на организм пациента и уменьшение риска побочных эффектов противотуберкулезных препаратов.
4. Сохранение у пациента положительного отношения к лечению, благоприятные условия для сотрудничества врача и пациента, полноценное выполнение программы лечения.
5. Уменьшение общей стоимости лечения.

Режимы антибактериальной терапии у впервые выявленных больных туберкулезом - бактериовыделителей

Существуют различные варианты краткосрочной терапии туберкулеза.

Выбор лечебного режима зависит от распространенности процесса, наличия или отсутствия деструкции в легочной ткани, массивности бактериовыделения и индивидуальных особенностей пациента. Ограниченная протяженность поражения, малые размеры единичных участков деструкции в легочной ткани, скудное бактериовыделение и отсутствие сопутствующих заболеваний обычно позволяют использовать стандартный курс краткосрочной 6-месячной терапии. При большей распространенности процесса лечение, как правило, должно быть более длительным.

Выбирая режим антибактериальной терапии, врач должен учитывать не только медицинские, но и социальные аспекты, связанные с болезнью пациента. Решение об использовании того или иного режима антибактериальной терапии принимают после полного медицинского обследования пациента, согласуя свой выбор с его пожеланиями.

При использовании первого режима могут возникать проблемы, обусловленные наличием первичной лекарственной устойчивости к **изониазиду** или **стрептомицину**. В этой ситуации

эффективность антибактериальной терапии снижена и существуют реальные предпосылки для развития вторичной лекарственной устойчивости. Возрастает также риск рецидива туберкулеза. В подобных случаях возникает необходимость увеличения общей продолжительности лечения до 7-8 мес. В случае использования второго, третьего или четвертого режимов терапии эти проблемы маловероятны. Клиническая эффективность при втором и при третьем режимах краткосрочной 6-месячной терапии примерно одинакова.

Таблица 11

Режимы 6-месячной терапии туберкулеза легких

<i>Интенсивная фаза 2-3 мес</i>	<i>Фаза стабилизации 3-4 мес</i>
<p>Первый режим</p> <p>Изониазид + рифампицин + пиразинамидежедневно</p>	<p>При всех режимах послеинтенсивной фазыизониазид + рифампицинежедневно или прерывисто -2 раза в неделю</p>
<p>Второй режим</p> <p>Изониазид + рифампицин + пиразинамид + стрептомицинежедневно</p>	
<p>Третий режим</p> <p>Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутолежедневно</p>	
<p>Четвертый режим</p> <p>Изониазид + рифампицин + пиразинамид + стрептомицин (или этамбутол) ежедневно, чередуя стрептомицинили этамбутол каждые 2 дня</p>	

Однако переносимость этих режимов различна. Прием стрептомицина чаще вызывает побочные реакции, в то время как при назначении этамбутола они наблюдаются довольно редко, хотя иногда протекают в более тяжелой форме. Применение четвертого режима, предусматривающего попеременное использование стрептомицина и этамбутола, позволяет в определенной степени устранить эти недостатки (табл. 11).

Таблица 12

Режимы 9-месячной терапии туберкулеза легких

<i>Интенсивная фаза 2-3 мес</i>	<i>Фаза стабилизации 6-7 мес</i>
<p>Первый режим</p> <p>Изониазид + рифампицин +</p>	<p>При всех режимах после интенсивной фазы Изониазид + рифампицин Ежедневно или прерывисто - 2 раза в неделю</p>

пиразинамидежедневно	
Второй режим	
Изониазид + рифампицин + этамбутолежедневно	
Третий режим	
Изониазид + рифампицин + стрептомицин ежедневно	
Четвертый режим	
Изониазид + рифампицин + стрептомицин(или этамбутол ежедневно, чередуя стрептомицин изтамбутол каждые 2 дня)	
Пятый режим	
Изониазид + рифампицин + протионамидежедневно	

При 9-месячном режиме на первом этапе лечения применяют комбинацию из 3 эффективных противотуберкулезных препаратов. Основой любой комбинации является сочетание **изониазида** и **рифампицина**. На втором этапе лечения используют два препарата - **изониазид** и **рифампицин**. Общая продолжительность терапии должна быть не менее 9 мес, иначе риск рецидива возрастает. При необходимости лечение может быть продолжено до 12 мес (табл. 12).

Режимы антибактериальной терапии у больных активным туберкулезом без бактериовыделения

Наиболее часто применяют режимы терапии, представленные в табл.13.

Имеются сообщения о достаточно высокой клинической эффективности 4-месячного режима химиотерапии. Однако в настоящее время нет полной уверенности в его надежности.

Режимы антибактериальной терапии у больных, ранее лечившихся противотуберкулезными

препаратами

К этой группе больных относят пациентов с реактивацией туберкулезного процесса, а также лиц, длительно страдающих активным туберкулезом легких - хроническим диссеминированным туберкулезом, туберкулезом в фазе распада, фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Таблица 13

Режим 6-месячной терапии

<i>Интенсивная фаза 1-2 мес</i>	<i>Фаза стабилизации 4-5 мес</i>
Изониазид + рифампицин + пиразинамид (в качестве третьего препарата могут 2 раза в неделю стрептомицин, или протионамид)	Изониазид + рифампицин ежедневно или прерывисто - быть использованы также этамбутол или

Режимы антибактериальной терапии у этих больных требуют индивидуализации и не могут быть стандартными. При лечении возникают большие трудности, связанные с высокой частотой лекарственной устойчивости, неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов, наличием у большинства больных осложнений туберкулеза и сопутствующих заболеваний. Многие из этих больных, имеющие неблагоприятный социальный анамнез или различные социальные проблемы, негативно относятся к лечению, игнорируют необходимость четкого выполнения медицинских назначений. Часто целесообразно применение комбинации из 3-5 противотуберкулезных препаратов с учетом их переносимости пациентом и чувствительности к ним микобактерий туберкулеза.

При сохранении чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину базовой комбинацией служит сочетание изониазида, рифампицина и пиразинамида. В зависимости от конкретной ситуации к ней присоединяют и другие противотуберкулезные препараты.

Наибольшие проблемы возникают при устойчивости возбудителя туберкулеза сразу к двум ведущим противотуберкулезным препаратам - изониазиду и рифампицину. В этих случаях применяют лекарственные средства, к которым возбудитель чувствителен. Разработаны, в частности, режимы антибактериальной терапии, исключаящие изониазид, рифампицин или оба эти препарата (табл. 14, 15, 16).

Таблица 14

Режимы антибактериальной терапии без изониазида

<i>Интенсивная фаза 3-4 мес</i>	<i>Фаза стабилизации, 6-8 мес</i>
Первый режим Рифампицин + пиразинамид + этамбутол + стрептомицин ежедневно	При всех режимах послеинтенсивной фазы рифампицин + пиразинамид
Второй режим Рифампицин + пиразинамид + этамбутол (или стрептомицин) ежедневно, чередуя этамбутол или стрептомицин каждые 3 дня	ежедневно или прерывисто - 2-3 раза в неделю

При обнаружении у микобактерий туберкулеза устойчивости к рифампицину длительность лечения должна быть не менее 18 мес.

Для усиления антибактериального эффекта могут быть при необходимости дополнительно использованы и другие противотуберкулезные препараты: **канамицин**, **флоримицин**, **циклосерин**, ПАСК или **тиоацетазон**. Бактериостатическая активность этих препаратов невелика, однако использование их целесообразно при наличии лекарственной устойчивости к другим препаратам.

Таблица 15

Режимы антибактериальной терапии без **рифампицина**

<i>Интенсивная фаза 3-4 мес</i>	<i>Фаза стабилизации 8-14 мес</i>
Первый режим Изониазид + пиразинамид + этамбутол + стрептомицин ежедневно	При всех режимах послеинтенсивной фазы изониазид + пиразинамид ежедневно или прерывисто - 2-3 раза в неделю
Второй режим Изониазид + пиразинамид + этамбутол (или стрептомицин) ежедневно, чередуя этамбутол или стрептомицин каждые 3 дня	

Таблица 16

Режимы антибактериальной терапии без **изониазида и **рифампицина****

<i>Интенсивная фаза, 4-6 мес</i>	<i>Фаза стабилизации, 8-12 мес и более</i>
Первый режим Пиразинамид + протионамид + этамбутол ежедневно	При всех режимах послеинтенсивной фазы пиразинамид + протионамид или пиразинамид + этамбутол ежедневно или прерывисто - 2-3 раза в неделю
Второй режим Пиразинамид + протионамид + этамбутол + стрептомицин ежедневно	
Третий режим Пиразинамид + протионамид + этамбутол (или стрептомицин) ежедневно, чередуя этамбутол или стрептомицин каждые 3 дня	

При этом необходимо особо контролировать переносимость режима терапии, поскольку побочные эффекты после назначения перечисленных препаратов бывают достаточно часто. В лечении больных с полирезистентными микобактериями весьма полезным может оказаться применение фторхинолонов (офлоксацина, **ципрофлоксацина**, **лемефлоксацина**).

В процессе лечения больных с устойчивостью к антибактериальным препаратам по возможности используют такие пути введения препаратов, которые позволяют достигать их максимальной концентрации в крови и тканях - парентеральный, эндобронхиальный, интракавернозный. Терапию, как правило, проводят в течение 12 мес, а иногда и более длительно.

Переносимость терапии может быть улучшена при использовании прерывистого введения противотуберкулезных препаратов - прием лекарств 2-3 раза в неделю.

Одновременно с противотуберкулезной терапией, как правило, необходимо проводить лечение осложнений туберкулеза и сопутствующих заболеваний.

Глава 8

Побочное действие противотуберкулезных лекарственных средств

Осложняющим моментом противотуберкулезной лекарственной терапии являются побочные реакции. К сожалению, они могут возникать при использовании всех известных противотуберкулезных препаратов. Различаются лишь их характер и частота (табл.17). Иногда побочные реакции приобретают угрожающий характер и являются основанием для отмены препарата.

Таблица 17

Основные побочные эффекты противотуберкулезных средств

Препарат	Побочный эффект		
	<i>нередко</i>	<i>редко</i>	<i>очень редко</i>
Изониазид	Юношеские угри	Головная боль, эйфория, полиневрит, гепатит, повышение АСТ,АЛТ, билирубина	Головокружение, психические нару- шения, боли в серд- це, артралгия, люпоидные реакции, неврит зрительного нерва, гинекомастия,

			меноррагия, анемия, агранулоцитоз
Рифампицин	Ухудшение аппетита, метеоризм, повышение АЛТ, АСТ, билирубина	Гепатит, "синдром простуды", тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия	Острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, шок, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия
Пиразинамид	Отсутствие аппетита, "приливы", гиперурикемия повышение АСТ, АЛТ, билирубина	Гепатит, диспептические расстройства, артралгия	Фотосенсибилизация, сидеробластная анемия
Стрептомицин	Аллергические реакции, головокружение, звон в ушах	Атаксия, снижение слуха, головная боль, парестезии	Нарушение функции почек, боли в сердце, апластическая

			анемия, агранулоцитоз
Этамбутол	-	Ретробульбарный неврит, диспептические расстройства	Аллергические реакции, парестезии, повышение АЛТ, АСТ, билирубина
Протионамид	Диспептические расстройства	Гепатит, повышение АСТ, АЛТ, билирубина	Аллергические реакции, маточное кровотечение, гинекомастия, пеллагроподобный синдром
Циклосерин	Нарушения функции ЦНС	Аллергические реакции, анемия, агранулоцитоз	Аллергическое поражение кожи
ПАСК	Диспептические расстройства, гепатит, повышение АСТ, АЛТ, билирубина	Дерматиты, нарушение функции почек, аллергические реакции	Гипотиреоз, анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения
Тиоацетазон	Диспептические расстройства, гепатит, аллергические реакции,	Головная боль, дерматиты, нарушение функции почек	Агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения

	повышение АСТ,АЛТ, билирубина		
Фторхинолоны	-	Диспептические расстройства, фотосенсибилизация	Нарушение функции ЦНС, замедление роста хрящевой ткани у детей

Частота побочных эффектов при рациональном использовании противотуберкулезных препаратов составляет в среднем 10-15%. Примерно в 4% случаев из-за побочных реакций от дальнейшего применения препарата приходится отказаться.

Побочные реакции в процессе лечения противотуберкулезными препаратами имеют аллергический или токсический характер. Разграничить их иногда практически невозможно. В этих случаях возникшие побочные реакции называют токсико-аллергическими.

Побочные реакции аллергического происхождения имеют однотипные клинические проявления независимо от химической природы противотуберкулезного препарата. Чаще всего они проявляются кожным зудом, сыпью, ринитом, подъемом температуры, бронхоспазмом, редко отеком Квинке. Наиболее опасной побочной, хотя и крайне редкой, аллергической реакцией является анафилактический шок. К тяжелым и тоже весьма редким осложнениям антибактериальной терапии относят возникновение аутоагрессивной пневмонии. В этих случаях требуется немедленная отмена препарата, действующего как аллерген, и назначение десенсибилизирующих средств.

Антибактериальная терапия должна быть продолжена теми противотуберкулезными препаратами, которые пациент хорошо переносит.

Побочные аллергические реакции нередко проявляются изменениями со стороны периферической крови. Наиболее характерно появление эозинофилии. Реже выявляют лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильного ряда влево или лейкопению. Тромбоцитопению и анемию относят к наиболее редким изменениям.

Побочные реакции токсического происхождения в известной степени органоспецифичны, поскольку они определяются фармакологическими свойствами применяемых противотуберкулезных препаратов. В отличие от аллергических побочных реакций клинические проявления токсических реакций в значительной степени зависят также от дозы применяемого препарата и исходного функционального состояния органов и систем, ответственных за его метаболизм. Часто токсические побочные реакции сопровождаются изменениями со стороны гемограммы. Характерными признаками являются моноцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Очень редко в результате токсического действия на костный мозг возникают анемия, лейкопения или тромбоцитопения.

Выраженность побочного действия противотуберкулезных препаратов зависит от множества факторов. Особая осторожность необходима при лечении больных, относящихся к группам риска. Это пожилые люди, больные с избыточной массой тела, страдающие хроническими заболеваниями почек или печени, люди со склонностью к аллергическим реакциям, а также больные хроническим алкоголизмом. Беременность обычно не является противопоказанием для проведения антибактериальной терапии. Однако многие препараты, в частности **рифампицин**, **протионамид**, **стрептомицин**, **этамбутол** и фторхинолоны, использовать нельзя из-за возможного повреждающего действия на плод, особенно в ранние сроки беременности. Следует также учитывать способность других антибактериальных препаратов проникать в материнское молоко.

Длительное использование для лечения туберкулеза антибиотиков широкого спектра действия может привести к развитию дисбактериоза. Основанием для подозрения на возникший дисбактериоз служат упорные диспептические расстройства, возникающие иногда через 2-4 мес антибактериальной терапии. После микробиологического подтверждения диагноза необходима отмена антибиотика, вызвавшего дисбактериоз, и назначение терапии для восстановления нормальной кишечной флоры.

Переносимость ведущего противотуберкулезного препарата **изониазида** в значительной степени зависит от фенотипа его ацетилирования в организме больного. Нейропатии чаще наблюдаются у медленных ацетиляторов (эффект неметаболизированного **изониазида**). У медленных инактиваторов **изониазида** чаще развиваются поражения печени, особенно при сочетании **изониазида** и **рифампицина**.

Многие побочные эффекты **изониазида** связаны с угнетением процесса образования **пиридоксальфосфата**. Он является коэнзимом, который необходим для разнообразных превращений **аминокислот**. **Изониазид** вступает в конкурентные отношения с ферментом пиридоксалькиназой и угнетает процесс образования **пиридоксальфосфата** (см. схему).

Развитие побочных реакций часто можно предотвратить с помощью профилактических мероприятий. Так, профилактический прием **пиридоксальфосфата** при лечении **изониазидом** значительно уменьшает вероятность развития побочных явлений, обусловленных дефицитом коэнзима.

Абсолютные противопоказания для применения противотуберкулезных препаратов представлены в табл.18.

Для своевременной диагностики побочных реакций кроме клинического наблюдения необходим полноценный лабораторный контроль: морфологическое исследование периферической крови, исследование мочи и биохимическое исследование крови (билирубин, трансаминазы) ежемесячно. При лечении **этамбутолом** необходим также офтальмологический контроль.

Схема

В клинической практике важно различать устранимые и неустранимые побочные реакции. Устранимые реакции могут быть полностью ликвидированы или значительно ослаблены с помощью различных корригирующих средств. Они не требуют прекращения курса лечения. К неустранимым реакциям относятся клинически выраженные побочные реакции, которые не поддаются лечебным воздействиям. При их возникновении дальнейшее применение препаратов, вызывающих эти побочные реакции, практически невозможно. Меры, предпринимаемые для устранения побочных реакций, зависят от их вида и степени тяжести.

Таблица 18

Абсолютные противопоказания для применения противотуберкулезных препаратов

Препарат	Противопоказания
Изониазид	Тяжелое поражение печени, эпилепсия, психозы
Рифампицин	Симптомы гиперчувствительности к рифампицину в анамнезе, почечная недостаточность, неврит зрительного нерва, тяжелое поражение печени
Пиразинамид	Тяжелое поражение печени, подагра
Стрептомицин	Поражение VIII черепномозгового нерва, заболевания почек
Этамбутол	Неврит зрительного нерва, катаракта, ретинит, почечная недостаточность
Протионамид	Тяжелые нарушения желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, эпилепсия, психозы
Циклосерин	Психоз, хронический алкоголизм
ПАСК	Заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, гипотиреоз
Тиоацетазон	Заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек

При возникновении слабых или умеренно выраженных побочных реакций аллергического характера обычно предпринимают попытку продолжить прием противотуберкулезных препаратов на фоне десенсибилизирующей терапии. Для этого используют препараты кальция, антигистаминные средства, а также витамины А и С. Обычно назначают глюконат или лактат кальция внутрь 0,5 г 2-3 раза в день. Из антигистаминных средств отдают предпочтение **тавегилу** (0,001 г 2 раза в день), **диазолину** (0,1 г 1-2 раза в день), **задитену** (0,001 г 2 раза в день). Эти препараты оказывают хороший антигистаминный эффект, но не вызывают выраженной сонливости, как **димедрол** или **пипольфен**. **Витамин А** назначают внутрь по 100 000 МЕ в день, витамин С - внутрь по 0,5 г 3 раза в день или внутримышечно - 2,0 мл 5% раствора один раз в день. Питание пациента должно быть с ограничением углеводов и поваренной соли, что способствует снижению аллергизации. Если такая терапия не приводит к исчезновению побочной реакции, все противотуберкулезные препараты временно отменяют.

Одним из основных лабораторных критериев в этой ситуации является уровень эозинофилов в периферической крови. Длительная высокая эозинофилия (15% и более) независимо от выраженности клинических проявлений подтверждает необходимость отмены принимаемых пациентом лекарств. При тяжелых аллергических побочных реакциях возможно использование **преднизолона**. Его назначают внутрь в дозе 20 мг по убывающей схеме в течение 15-30 дней. После исчезновения клинических проявлений побочной реакции противотуберкулезные препараты назначают последовательно один за другим. Таким образом выявляют препарат-аллерген. В последующем его исключают из схемы лечения и заменяют другим препаратом.

При возникновении токсических реакций на противотуберкулезные препараты целенаправленное использование определенных витаминов и других лекарственных средств позволяет устранить такие реакции или значительно ослабить их у большинства больных. В ряде случаев для уменьшения токсического действия противотуберкулезных препаратов весьма эффективны снижение суточной дозы, дробный прием препарата или прерывистая методика антибактериальной терапии.

Большинство токсических побочных реакций, вызванных **изониазидом**, устраняет, а во многих случаях успешно предупреждает назначение **пиридоксина** (витамин В6). Наиболее эффективным препаратом является **пиридоксальфосфат**. Другие лекарственные формы **пиридоксина** менее эффективны. **Витамин В6** назначают внутримышечно - 2,0 мл 5% раствора 1 раз в день. При парестезиях и других нейротоксических осложнениях целесообразно также применение **тиамина** (витамин В1). Его назначают также внутримышечно - 2,0 мл 5% раствора 1 раз в день. Прием витамина В6 и В1 внутрь значительно менее эффективен. Доза витамина В6 при назначении его внутрь - 60-100 мг, витамина В1 - 50-100 мг. При недостаточной эффективности витамина В1 используют **аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ)** - внутримышечно 1,0-2,0 мл 1% раствора ежедневно в течение 3-4 недель.

Побочные реакции со стороны печени обычно носят токсико-аллергический характер. Для устранения слабых и умеренно выраженных побочных реакций со стороны печени (подъем активности трансаминаз до 100 ЕД), а также для их профилактики с успехом назначают внутрь **ноотропил** - 0,4 г 3 раза в день, **эссенциале форте** - 2 капсулы 3 раза в день. В большинстве случаев больные удовлетворительно переносят трехкратное увеличение содержания АЛТ и АСТ относительно верхней границы нормы. Однако при выраженных клинических симптомах поражения со стороны печени **изониазид** следует отменить. В этих случаях необходима дезинтоксикационная терапия с использованием внутривенного капельного введения **гемодеза** и ингибиторов протеаз (**контрикал**, **гордокс**).

После ликвидации побочной реакции может быть предпринята попытка возобновить лечение **изониазидом**, начиная с малой дозы препарата. Если переносимость остается плохой, иногда используют методику прерывистого лечения или заменяют **изониазид** его гомологом (фтивазидом, **метазидом**). В случае возникновения неустраняемых побочных реакций все препараты изоникотиновой кислоты исключают из схемы лечения. К счастью, это случается довольно редко.

Аналогичную лечебную тактику применяют при токсических побочных реакциях со стороны печени, вызванных **рифампицином** или **пиразинамидом**. Появление токсических побочных реакций, связанных с лечением **стрептомицином** или другими **аминогликозидами**, требует немедленной отмены этих препаратов.

Нарушения зрения, связанные с приемом **этамбутола**, также являются основанием для отмены препарата.

Наиболее действенным средством устранения симптомов пеллагры, возникающих при лечении **протионамидом**, является **никотинамид**. Его назначают внутрь по 0,025 г 1-2 раза в день. Для профилактики и устранения возможных диспептических расстройств используют нитрат висмута - 0,25 г 3-4 раза в день за 15 мин до еды или **викалин** - 1-2 таблетки 3 раза в день после еды. При упорных диспептических расстройствах от применения **этионамида** следует отказаться. Для профилактики токсического действия **циклосерина** целесообразно назначение внутрь глютаминовой кислоты - 0,5 г 3 раза в день. При ее недостаточной эффективности и появлении признаков плохой переносимости **циклосерина** его лучше заменить другим препаратом.

При возникновении токсических побочных реакций, обусловленных приемом ПАСК или **тиоацетазона**, от продолжения их использования лучше отказаться.

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты возникают преимущественно в первые 2 мес антибактериальной терапии. В последующем вероятность развития побочных реакций уменьшается.

Больной должен быть информирован о всех возможных побочных реакциях в начале лечения.

Глава 9

Контроль за эффективностью антибактериальной терапии

Диагноз туберкулеза подтверждается обнаружением в бронхиальном содержимом микобактерий туберкулеза. Однако бактериологическая верификация возможна далеко не всегда. У ряда больных бактериовыделение отсутствует. В таких случаях типичный анамнез, данные объективного клинико-лабораторного обследования и характерные изменения на рентгенограммах также позволяют предполагать туберкулезное происхождение воспалительных изменений в легких. Клинически обоснованный диагноз туберкулеза легких служит основанием для назначения антибактериальной терапии, которая должна быть начата как можно раньше.

До начала антибактериальной терапии необходимо дополнительное обследование больного для выявления индивидуальных особенностей организма пациента, а также для получения ряда объективных показателей, отражающих его состояние. В последующем оценка динамики этих показателей обеспечивает возможность контроля за эффективностью лечения и его переносимостью.

Комплексное обследование пациента складывается из физикального, лабораторного, рентгенологического и при необходимости инструментального методов исследования. Физикальное обследование - осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация - требует повышенного внимания, поскольку у больных туберкулезом легких часто, особенно в начальной стадии заболевания, при физикальном обследовании трудно выявить отклонения от нормы. Старое высказывание о том, что у больных туберкулезом много видно на рентгенограммах органов грудной клетки, но мало слышно при аускультации, остается актуальным и в наши дни.

Лабораторное обследование включает исследование мокроты, а при ее отсутствии - бронхиального содержимого для выявления микобактерий туберкулеза. Применяют методы простой (прямой) микроскопии, люминесцентной микроскопии и культуральный метод. Другие весьма информативные методы исследования бронхиального содержимого, основанные на

обнаружении дезоксирибонуклеиновой кислоты (возбудителя заболевания), далеко не всегда могут быть использованы в связи с дефицитом материальных средств. Материал для исследования пациент собирает и сдает в лабораторию 3 раза в течение трех дней. При обнаружении микобактерий туберкулеза производят исследование их чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Выявление устойчивости микобактерий к тому или иному препарату может потребовать изменения режима антибактериальной терапии. Для дальнейшего лечения в первую очередь используют препараты, к которым чувствительность сохранена. С их помощью можно эффективно воздействовать на возбудителя туберкулеза.

Лабораторное обследование включает также общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. При биохимическом исследовании определяют уровень билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, мочевой кислоты (перед назначением **пиразинамида**) и креатинина (перед назначением **стрептомицина**), а также содержание в сыворотке крови общего белка и белковых фракций крови.

При рентгенологическом обследовании делают обзорную рентгенограмму органов грудной клетки, боковую рентгенограмму и часто - продольные томограммы пораженных отделов легкого. К сожалению, такой высокоинформативный метод, как компьютерная томография грудной клетки, пока по экономическим соображениям мало используется в обследовании больных туберкулезом легких.

При сильном кашле, выявлении при рентгенологическом исследовании раздутой каверны и других признаках поражения бронхов решают вопрос о диагностической бронхоскопии. Как правило, ее проводят под местной анестезией с использованием фиброскопа.

В ряде случаев перед антибактериальной терапией необходимы консультации врачей-специалистов. Консультация офтальмолога необходима перед назначением **этамбутола**. Перед использованием **стрептомицина** или других **аминогликозидов** нужен осмотр оториноларинголога.

В процессе лечения все виды лабораторных исследований, а также осмотры офтальмолога и оториноларинголога повторяют в плановом порядке ежемесячно. Если, однако, появляются признаки неудовлетворительной переносимости противотуберкулезных препаратов, необходимый лабораторный контроль и консультации специалистов назначают независимо от времени предыдущего обследования.

Рентгенологическое обследование обычно повторяют через каждые 2 мес лечения.

Эффективность антибактериальной терапии оценивают, во-первых, по динамике клинических и лабораторных показателей. Улучшение общего состояния, уменьшение выраженности и последующее исчезновение признаков туберкулезной интоксикации, постепенная ликвидация симптомов, обусловленных поражением бронхов, легких и плевры, свидетельствуют об эффективности проводимого лечения. Время появления этих положительных сдвигов во многом зависит от тяжести исходного состояния пациента. При неосложненном течении впервые выявленного туберкулеза они обычно происходят на протяжении первых 2-3 недель адекватной антибактериальной терапии.

Основным лабораторным критерием эффективности антибактериальной терапии у больного бактериовыделителя являются уменьшение массивности бактериовыделения, а затем полная негативация бронхиального содержимого. Прекращение бактериовыделения в процессе проводимой терапии должно быть подтверждено хотя бы двумя отрицательными результатами

исследования на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии, а затем и культуральным методом.

Сроки прекращения бактериовыделения также во многом зависят от тяжести заболевания. При неосложненном течении туберкулеза в условиях эффективной антибактериальной терапии прекращение бактериовыделения часто происходит уже через 2-4 недели. Если через 4 мес лечения конверсии мокроты не произошло, повторяют исследование чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. На основании полученных результатов проводят коррекцию режима антибактериальной терапии.

Темпы конверсии мокроты в культуре, т.е. первый негативный результат после выявления в мокроте микобактерий туберкулеза, называют бактериологическим индексом. ВОЗ считает его одним из наиболее важных критериев эффективности антибактериальной терапии. Бактериологический индекс в определенной степени позволяет прогнозировать и необходимую длительность терапии. При неосложненном течении туберкулеза негативация мокроты в течение первых 2 мес лечения обычно позволяет ограничить общий курс лечения 6 месяцами.

Резкое уменьшение бактериальной популяции и прекращение бактериовыделения создают предпосылки для репаративных процессов в легочной ткани - рассасывания зоны инфильтрации, закрытия полостей распада, формирования посттуберкулезных пневмосклеротических изменений и фиброзных очагов. Эти благоприятные изменения выявляют при контрольных рентгенологических исследованиях. Их результаты, свидетельствующие о положительной динамике процесса, являются убедительным подтверждением эффективности проводимой антибактериальной терапии. В России динамику рентгенологических данных используют как один из наиболее важных критериев эффективности проводимой терапии.

Процессы заживления при туберкулезе протекают медленно, особенно у больных с признаками иммунодепрессии и нарушениями микроциркуляции в зоне патологического процесса. Контрольное рентгенологическое исследование позволяет выявить особенности и нежелательные отклонения в течении репаративных процессов и своевременно дополнить антибактериальную терапию средствами патогенетического воздействия, коллапсотерапией или рекомендовать хирургическое вмешательство.

Время обратного развития туберкулезного воспаления у разных больных существенно варьирует - от нескольких месяцев до нескольких лет. Различным может быть также исход восстановления. Оба эти фактора - время и исход лечения - зависят от многих причин: своевременности выявления и начала лечения, характера туберкулезного процесса, режима антибактериальной терапии, а также генетических и иммунологических особенностей организма больного. В большинстве случаев адекватная комплексная антибактериальная терапия в сочетании с другими методами лечения позволяет достигнуть клинического излечения.

После установления клинического излечения в области неактивных посттуберкулезных изменений может наблюдаться дальнейшая динамика.

Она связана с продолжением репаративных процессов и постепенным обызвествлением оставшегося казеоза. Одновременно существует угроза обострения в зоне туберкулезного воспаления. Риск реактивации туберкулеза в соответствии с рекомендациями ВОЗ определяют индексом стерилизации, т.е. вероятностью возникновения рецидива туберкулеза на протяжении 2-3 лет после окончания основного курса лечения. Во многом вероятность рецидива зависит от стерилизующего эффекта режима антибактериальной терапии. Режимы, предусматривающие

одновременное назначение **рифампицина**, **пиразинамида** и **изониазида** в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, имеют наиболее высокий стерилизующий потенциал. В случае их применения вероятность достижения стойкого клинического излечения наиболее высока.

Глава 10

Стационарная и амбулаторная антибактериальная терапия

Принципы лечения больных туберкулезом легких, сложившиеся в 50-70-е годы, предполагают ведущую роль стационарного этапа для всех впервые выявленных больных, независимо от характера процесса и наличия или отсутствия бактериовыделения.

Приоритет стационарного лечения был обусловлен социально-экономическими условиями и уровнем развития фтизиатрии. В стационаре имелись наиболее благоприятные условия для обследования и подтверждения диагноза, уточнения активности туберкулезного процесса, определения плана лечения и его осуществления. Большое значение придавалось необходимости изоляции больного туберкулезом легких от здоровых людей с целью уменьшения эпидемиологической опасности и продолжения лечения в стационаре до прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Амбулаторное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких как самостоятельная, основная форма лечения в бывшем СССР практически не применялась. В основном оно использовалось только после больнично-санаторного этапа у больных с затихающей активностью туберкулезного процесса. Исключения были лишь в отдельных случаях при задержке с госпитализацией. Считалось, что лечение в амбулаторных условиях не обеспечивает должного гигиено-диетического режима, затрудняет контроль за приемом и переносимостью антибактериальной терапии и поэтому эффективность его ниже, чем в стационаре.

В настоящее время необходим пересмотр этой концепции. Основаниями для этого являются изменение социально-экономических условий, совершенствование методики обследования больных туберкулезом легких, расширение возможностей терапии и хирургии туберкулеза легких и, наконец, накопление мирового опыта.

В обществе происходит расслоение на богатых и бедных, формируются новые социальные группы - коммерсанты, предприниматели, беженцы, мигранты, безработные. Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких социальная структура отличается большим разнообразием.

Многие из них являются алкоголиками, наркоманами, ведут асоциальный образ жизни. Одновременно в последние годы туберкулез легких значительно чаще стал выявляться у студентов, людей умственного труда и служащих. Среди впервые выявленных больных туберкулезом появились работники коммерческих структур.

Общей тенденцией является все более резкая дифференциация больных на тех, кто хочет излечиться от туберкулеза быстро и эффективно, и тех, кто даже в условиях стационара не слишком аккуратно выполняет медицинские назначения.

В новых социально-экономических условиях все более остро проявляется дефицит средств на здравоохранение. Большинство противотуберкулезных учреждений не имеют соответствующих

санитарно-гигиенических и бытовых условий и не отвечают нормам, необходимым для длительного стационарного лечения больных. В этих условиях госпитализация всех впервые выявленных больных туберкулезом легких едва ли осуществима и явно нецелесообразна. При этом также следует иметь в виду, что стационарное лечение по меньшей мере в 10 раз дороже амбулаторного.

Прежнее представление о необходимости обязательной госпитализации больного туберкулезом легких для проведения полноценного обследования безусловно устарело. Современные лабораторные и рентгенологические методы исследования позволяют быстро осуществить полное обследование впервые выявленного больного туберкулезом легких в амбулаторных условиях. Они позволяют уточнить диагноз, решить вопрос об активности туберкулезного процесса и определить рациональную лечебную тактику. По существу, во фтизиатрической клинике нет методов исследования, которые бы требовали обязательной госпитализации. Исключение составляют торакоскопическая и открытая биопсия. Однако эти методы используются достаточно редко.

Научный прогресс и расширение возможностей в лечении туберкулеза легких позволяют с новых позиций определить место амбулаторной антибактериальной терапии в системе противотуберкулезных мероприятий.

Широкое введение в практику новых противотуберкулезных препаратов и прежде всего **рифампицина** позволило существенно повысить эффективность лечения туберкулеза. Многочисленные исследования подтвердили бактерицидный эффект, достигаемый при одновременном назначении **рифампицина** и **изониазида**, и возможность стерилизации туберкулезного очага.

Применение современных комбинаций химиопрепаратов позволяет в течение 2-3 недель добиться практически полного прекращения бактериовыделения и делает больного не опасным для окружающих. Главную опасность для **контактирующих** с ним лиц представляет больной-бактериовыделитель до установления диагноза и начала лечения, т.е. до выявления заболевания. С этих позиций госпитализация по эпидемиологическим соображениям является оправданной только при массивном бактериовыделении, лекарственной устойчивости микобактерий и особых обстоятельствах, требующих пристального наблюдения за больным.

Принципиально важными для расширения использования амбулаторной антибактериальной терапии являются сведения о высокой эффективности и лучшей переносимости основных противотуберкулезных препаратов - **изониазида**, **рифампицина** и **пиразинамида** - при их приеме 1 раз в день.

Разработанные в настоящее время высокоэффективные схемы антибактериальной терапии позволяют не только существенно сократить длительность лечения, но и более широко использовать интермиттирующую методику введения препаратов, что является весьма удобным в амбулаторных условиях.

Новые формы противотуберкулезных препаратов, в частности, многокомпонентные, также, безусловно, расширяют перспективы использования амбулаторного лечения у впервые выявленных больных туберкулезом.

Лечение в амбулаторных условиях не ограничивает дальнейшее развитие методики лечения больных туберкулезом легких. В амбулаторных условиях, как и в стационарных, его эффективность может быть повышена при использовании методов патогенетического воздействия, а иногда и коллапсотерапии.

В настоящее время разработаны также эффективные методы профилактики и устранения побочных реакций, возникающих в процессе антибактериальной терапии туберкулеза. При соответствующем использовании методов лабораторного контроля опасность развития побочных реакций при лечении в амбулаторных условиях не отличается от таковой в стационаре.

Известно, что расширение возможностей лечения туберкулеза легких обусловлено также совершенствованием хирургии и анестезиологии.

Риск при хирургических вмешательствах существенно уменьшился, а при ряде форм туберкулеза стал минимальным. В некоторых ситуациях хирургические методы могут уже на ранних этапах лечения дополнять антибактериальную терапию, обеспечивая существенное сокращение общих сроков лечения и улучшая его результаты.

В то же время ряд исследований свидетельствует о том, что длительное консервативное лечение в условиях стационара делает больных более пассивными, снижает их заинтересованность в быстром излечении, частота отказов от операции резко возрастает, несмотря на имеющиеся показания и возможности. Амбулаторное лечение не оказывает столь существенного неблагоприятного влияния на социальный и психологический статус пациента и позволяет более полно использовать возможности современной хирургии туберкулеза.

Что касается мирового опыта, то амбулаторная антибактериальная терапия впервые выявленных больных туберкулезом легких уже давно получила широкое применение в большинстве стран мира. Специальные исследования, проведенные на протяжении ряда лет, показали, что в стационарном лечении нуждается в среднем примерно 25% выявленных больных и амбулаторное лечение все чаще рассматривается как приоритетный метод лечения туберкулеза легких. Его применение у впервые выявленных больных туберкулезом легких в большинстве случаев не только высокоэффективно, но и не приводит к увеличению заболеваемости **контактирующих** с больными лиц. Частота обострений и рецидивов туберкулеза также не увеличивается. К несомненным достоинствам лечения в амбулаторных условиях относятся:

- исключение возможности перекрестной внутрибольничной инфекции и внутрибольничного заражения лекарственно устойчивыми штаммами МБТ;
- лучшее использование возможностей современной антибактериальной терапии и хирургии туберкулеза: однократный прием суточной дозы препаратов, прерывистый прием препаратов, использование хирургических методов в более ранние сроки при туберкулезе ограниченной протяженности;
- возможность лечения больных, не прерывая их трудовой деятельности;
- предотвращение частого социального разложения личности в условиях длительной госпитализации в противотуберкулезном стационаре;
- меньшая стоимость лечения и возможность экономии средств противотуберкулезных учреждений для больных, действительно нуждающихся в госпитализации.

В настоящее время есть все основания полагать, что в России, как и во всем мире, со временем амбулаторная антибактериальная терапия станет основной организационной формой лечения больных с неосложненным туберкулезом легких.

Первым шагом к этому является дневной стационар - организационная форма, получившая в последнее время широкое распространение. В таком стационаре пациенты в течение дня находятся под наблюдением медицинского персонала, а вечером уходят домой. В дневном стационаре пациенты принимают лекарства, им проводят необходимые обследования и

медицинские процедуры. Пребывание в дневном стационаре обеспечивает соблюдение необходимого рационального гигиено-диетического режима и создает хорошую основу для эффективной антибактериальной терапии. Особое значение дневной стационар имеет для лечения больных, у которых нет вполне удовлетворительных жилищно-бытовых условий и есть трудности материального плана. По-видимому, для этой категории больных туберкулезом дневной стационар сохранит большое значение и в дальнейшем, хотя с чисто медицинской точки зрения они могли бы лечиться амбулаторно.

Госпитализация больных туберкулезом легких и проведение антибактериальной терапии в условиях стационара необходимы в следующих ситуациях:

- остротекучие формы туберкулеза: милиарный туберкулез, казеозная пневмония, туберкулезный менингит;
- распространенный туберкулез легких в фазе распада с массивным бактериовыделением;
- осложненное течение туберкулеза: легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность и др.;
- полирезистентный туберкулез;
- сложные в диагностическом отношении случаи заболевания и необходимость проведения специальных исследований в условиях стационара;
- тяжелые сопутствующие заболевания (лекарственная болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь, силикоз и др.);
- социальная дезадаптация, неблагоприятные социальные и материальные условия жизни;
- деградация личности больного на почве хронического алкоголизма и наркомании.

Выбор организационной формы антибактериальной терапии должен быть строго индивидуальным. При этом имеет большое значение характеристика туберкулезного процесса, массивность бактериовыделения, наличие деструкции в легочной ткани, а также социальное положение, материальная обеспеченность и отношение больного к лечению. Сам пациент должен быть полностью информирован о режиме антибактериальной терапии и возможных формах ее проведения.

Глава 11

Десять основных положений по антибактериальной терапии туберкулеза

1. Самые эффективные противотуберкулезные препараты - это **изониазид**, **рифампицин** и **пиразинамид**. Остальные препараты - их композиционные партнеры.
2. Наиболее эффективен однократный прием суточной дозы каждого назначенного препарата.
3. В процессе лечения необходимо учитывать лабораторные данные о чувствительности микобактерий туберкулеза к препаратам и клиническую эффективность терапии.
4. Побочные эффекты препаратов можно предотвратить профилактическими мероприятиями и устранить изменением режима лечения и медикаментозным путем.
5. Эффективное лечение требует раннего начала, оптимальной длительности, эффективного режима и преемственности.
6. Основным режимом лечения впервые выявленных больных является стандартный двухэтапный курс: 2-4 мес интенсивной и 4-6 мес стабилизирующей антибактериальной терапии.

7. Антибактериальную терапию следует контролировать клиническими, лабораторными и рентгенологическими методами.
8. Приоритетными методами антибактериальной терапии впервые выявленных больных туберкулезом являются амбулаторный метод и лечение в условиях дневного стационара.
9. При остротечущих и осложненных формах туберкулеза необходимо проведение антибактериальной терапии в госпитальных условиях.
10. Антибактериальная терапия хронического и рецидивирующего туберкулеза требует строгой индивидуализации и может проводиться в разных организационных формах.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Справочное руководство. М, Универсум Паблишинг, 1996, 176 с.
2. Дифференцированные сокращенные сроки лечения и временной нетрудоспособности больных с ограниченными формами туберкулеза органов дыхания (Методические рекомендации). Ред. Приймак А.А., М, 1989, 11 с.
3. Здоровье мира, Журнал Всемирной организации здравоохранения. 1993, N4, июль-август, 31 с.
4. Как остановить туберкулез в самом источнике. Отчет ВОЗ об эпидемиях туберкулеза. 1995, 67 с.
5. Корякин В.А. Химиотерапия туберкулеза легких (лекция для студентов медицинских институтов). Туберкулез и экология, 1995, N1, с.67-70.
6. Маттиесен В., Лодденкемпер Р. Туберкулез - принципы рациональной терапии. Терапевтический мир", 1987, N6, с.150-159.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. Ч. 2. М., Медицина, 1989, 575 с.
8. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. Учебник. Москва, Медицина, 1996, 335 с.
9. Приймак А.А., Шестерина М.В. Некоторые вопросы современной химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких (обзор литературы). Экспресс-информация "Терапия", ВНИИМИ, М, 1985, вып. 9, 19 с.
10. Приймак А.А., Соколова Г.Б., Корякин В.А. и др. **Максаквин** (ломефлоксацин) - новый противотуберкулезный препарат. Туберкулез и экология. 1995, N1, с.13-16.
11. Приймак А.А., Соколова Г.Б., Корякин В.А. и др. Клиническая и экспериментальная фармакология как основа эффективной химиотерапии туберкулеза. Туберкулез и экология. 1995, N1, с.28-31.
12. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. М, Медицина, 1976, 327 с.
13. Рекомендации по профилактике туберкулеза. Пневмология, 1990, т. 43, с.423-432
14. Руководство по химиотерапии туберкулеза. Центральный комитет Германии по борьбе с туберкулезом. Пневмология, 1995, 49, с.217-225
15. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. М, АстраФАРМСервис, 1995.
16. Туберкулез органов дыхания. Ред. Хоменко А.Г. 1988, М, Медицина, 576 с.
17. Туберкулез (учебное пособие). Ред. Васильев Н.А. М, Медицина, 1990, 206 с.
18. Хальбаева И.В., Корякин В.А., Соколова Г.Б. и др. Терапия больных туберкулезом многокомпонентными лекарственными формами с

фиксированными дозами **изониазида**, **рифампицина** и **пиразинамида**. Туберкулез и экология. 1995, N1, с.41-44.

19. Харкевич А.Д. Фармакология. Учебник. М, Медицина, 1980, 544 с.

20. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза - история и современность.

Проблемы туберкулеза, 1996, № 3, с. 2-6.

21. Химиотерапия туберкулеза легких. (методические рекомендации). Ред Шмелев Н.А. М, 1972, 63 с.

22. Химиотерапия туберкулеза легких. (методические рекомендации). Ред. Шестерина М.В. М, 1982, 37 с.

23. Цырски М. Современные методы лечения туберкулеза. Справочник по химиотерапии HEFA FARMA, Werne, 1995, 29 с.

24. Чуканов В.И., Кузьмина Н.В., Васильева И.А. и др. Особенности течения туберкулеза и эффективность его лечения у больных с полирезистентностью микобактерий к химиопрепаратам. В кн.: Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза. Материалы XX Научно-практической конференции фтизиатров Москвы. 1996, с.67-68.

25. Шебанов Ф.В. Туберкулез. Учебник. М, Медицина, 1976, 464 с.

26. Frieden T.R., Sterling T., Pablos-Mendez A. et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. NEJM, 1993, 328:8, 521-526

27. Control of Tuberculosis in the United States. American Review of Respiratory Disease, 1993 Medical section of the American Lung Association, 1993, Atlanta, 11 p.

28. Michael C.Boyars, J.B.Zwischenberger. The medical and surgical treatment of tuberculosis World Journal Surgery. In press.

29. Treatment of Tuberculosis "Guidelines for National Programmes". WHO, Geneva, 1993, 42 p.