**6. ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Химиотерапия туберкулеза - это этиотропная (специфическая) тера­пия больных, с применением оптимальной комбинации противотубер­кулезных препаратов, которая направлена на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или подавление ее раз­множения (бактериостатический (эффект).

Химиотерапия заняла основное место в лечении больных туберкуле­зом. В России и за рубежом накоплен большой опыт применения проти­вотуберкулезных препаратов, который позволил разработать основные принципы комбинированной химиотерапии больных туберкулезом.

В отечественной фтизиатрии, на протяжении всего более чем 50-лет­него периода применения противотуберкулезных препаратов, осуществ­лялся клинический подход к оценке эффективности химиотерапии, где всегда ставилась основная задача - добиться не только прекращения бактериовыделения, но и полной ликвидации клинических проявлений болезни и стойкого заживления туберкулезных изменений в поражен­ном органе, а также максимального восстановления нарушенных функ­ций организма. Комбинированная этиотропная химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза, когда применяются одно­временно в течение достаточно длительного времени несколько проти­вотуберкулезных препаратов [Хоменко А.Г., 1980].

Терапевтический эффект химиотерапии обусловлен антибактериаль­ным действием противотуберкулезных препаратов и направлен на по­давление размножения микобактерии туберкулеза (бактериостатический эффект) или их уничтожение (бактерицидный эффект) в организме боль­ного. Только при подавлении размножения микобактерии туберкулеза или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, на­правленных на активацию репаративных процессов и создание в орга­низме больного условий для полного клинического излечения. Клини­ческая эффективность противотуберкулезных препаратов определяется многими факторами, среди которых главными являются: массивность самой микобактериальной популяции, чувствительность или резистентность находящихся в ней микобактерии к применяемым препаратам, способность отдельных особей к быстрому размножению, уровень со­здаваемой бактериостатической концентрации, степени проникновения препаратов в участки поражения и активности в них, способности пре­паратов действовать на вне- и внутриклеточные (фагоцитированные) микробы, а также переносимость больными лекарств.

*Основные противотуберкулезные препараты* изониазид (Н), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (Е) и стрептомицин (S) являются высокоэффективными в отношении микобактерии, чувствительных ко всем противотуберкулезным препаратам. В России имеются аналоги изо-ниазида - фтивазид, метазид и феназид, вызывающие значительно мень­ше побочных реакций.

Намного сложнее стоит вопрос о проведении этиотропного лечения у больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких. Когда наи­более важным и определяющим клиническим эффектом химиотерапии является частота и характер лекарственной резистентности МВТ.

Особенно тяжело протекают специфические поражения легких у боль­ных с множественной лекарственной резистентностью МВТ.

Основной фактор риска развития лекарственной резистентности ми­кобактерии туберкулеза - это неэффективное предыдущее лечение, осо­бенно прерванное и не законченное. В этом плане основная задача в пре­дупреждении развития лекарственной резистентности микобактерии -это правильное лечение впервые выявленных больных туберкулезом с применением современных научно обоснованных и доказательных ре­жимов химиотерапии.

При лечении лекарственно устойчивого туберкулеза легких, исполь­зуются резервные *противотуберкулезные препараты:* канамицин (К), ами-кацин (А), капреомицин (Сар), циклосерин (Cs), рифабутин (Rb), (мико-бутин) протионамид (Pt), его аналог этионамид (Et), парааминосалици-ловая кислота - ПАСК (PAS) и фторхинолоны (Fq): ломефлоксацин (мак-саквин), офлоксацин (заноцин и таривид), левофлоксацин (таваник), ципрофлоксацин.

Основные фармакологические свойства противотуберкулезных пре­паратов представлены в приложении 1.

С точки зрения эффективности химиотерапии необходимо представ­лять, что в очаге активного специфического воспаления могут быть че­тыре популяции микобактерии туберкулеза, различные по локализации (вне- или внутриклеточно расположенные), лекарственной резистентно­сти и активности метаболизма. Метаболическая активность велика у внеклеточно расположенных микобактерии в стенке каверны или казе-

озных массах, меньше у внеклеточных - в макрофагах и очень низка у персистирующих бактерий.

При прогрессирующем и остро прогрессирующем туберкулезе (ин-фильтративный, милиарный, диссеминированный фиброзно-каверноз-ный и казеозная пневмония) имеет место интенсивное размножение микобактерий в организме больного, их выход в ткани пораженного орга­на, распространение гематогенным, лимфогенным и бронхогенным пу­тем, в результате чего появляются участки воспаления, развивается казеозный некроз. Большинство микобактерий в этот период находится внеклеточно, а та часть микобактериальной популяции, которая оказа­лась фагоцитированной макрофагами, вследствие интенсивного разру­шения фагоцитов вновь оказывается расположенной внеклеточно. Сле­довательно, внутриклеточная локализация микобактерий на этом этапе является сравнительно кратковременным периодом в процессе жизнеде­ятельности размножающейся микобактериальной популяции.

В плане проведения эффективной химиотерапии важное клиническое значение имеет лекарственная резистентность микобактерий туберкуле­за. В большой и активно размножающейся бактериальной популяции всегда имеется небольшое количество диких мутантов резистентных к противотуберкулезным препаратам в соотношении 1 мутант резистент­ный к изониазиду или стрептомицину на миллион, 1 - к рифампицину на 100 миллионов и 1 - к этамбутолу на 100 тысяч чувствительных микобак­терий. С учетом того, что в каверне диаметром в 2 см находится 100 мил­лионов бактериальных клеток, там имеются мутанты ко всем противоту­беркулезным препаратам.

При проведении правильной и адекватной химиотерапии эти мутан­ты практического значения не имеют. Но, в результате неправильного лечения, когда назначаются неадекватные режимы химиотерапии и со­четания противотуберкулезных препаратов, не оптимальные дозы при расчете в мг на 1 кг массы тела больного и разделения суточной дозы лекарств на 2-3 приема, изменяется соотношение между количеством резистентных и устойчивых микобактерий. В этих условиях происходит размножение главным образом лекарственно резистентных микробов, эта часть бактериальной популяции увеличивается.

В клинической практике о начале формирования вторичной лекарст­венной резистентности МВТ свидетельствует феномен «падения и подъе­ма» бактериовыделения. При этом до начала лечения при микроско­пии мокроты у больных определяется большое количество МВТ. После начала лечения число МВТ при микроскопии мокроты начинает сни­жаться и к 2-3 месяцам результат микроскопии становится отрицатель­ным - феномен «падения». Однако через некоторое время к 6 месяцамрезультат микроскопии мокроты вновь становится положительным -«подъем». Фактически это происходит в результате гибели чувствитель­ных МВТ и размножении лекарственно-резистентных штаммов [Хомен-коА.Г., 1998].

По мере затихания туберкулезного воспаления, при химиотерапии, величина микобактериальной популяции уменьшается вследствие разру­шения микобактерий. В клинических условиях эта динамика популяции проявляется в уменьшении количества выделяемых больным микобакте­рий туберкулеза в мокроте, а затем и прекращении бактериовыделения. В условиях продолжающейся химиотерапии, ведущей к уменьшению микобактериальной популяции и подавлению размножения микобакте­рий туберкулеза, в организме больного сохраняется часть микобакте­рий, которые находятся в состоянии персистирования. Персистирующие микобактерий нередко выявляются только при микроскопическом ис­следовании, т. к. при посеве на питательные среды они не дают роста. Такие микобактерий называют «спящими» или «дремлющими», иногда -«убитыми». В качестве одного из вариантов персистирования микобак­терий возможна их трансформация в L-формы, ультрамелкие и фильт­рующиеся формы. На этом этапе, когда интенсивное размножение ми­кобактериальной популяции сменяется состоянием персистирования ос­тавшейся ее части, микобактерий нередко находятся главным образом внутриклеточно (внутри фагоцитов).

Изониазид, рифампицин, протионамид, этамбутол, циклосерин и фторхинолоны обладают более или менее одинаковой активностью в отношении внутри - и внеклеточно расположенных микобактерий ту­беркулеза. Аминогликозиды и капреомицин обладают значительно мень­шей бактериостатической активностью на внутриклеточно расположен­ные микобактерий. Пиразинамид при относительно небольшой бакте­риостатической активности усиливает действие изониазида, рифампи-цина, этамбутола и других препаратов, очень хорошо проникает внутрь клеток и обладает выраженной активностью в кислой среде казеоза.

Одновременное назначение нескольких противотуберкулезных пре­паратов (не менее 4) позволяет завершить курс лечения до появления лекарственной резистентности микобактерий, или же преодолеть началь­ную резистентность их к одному и двум препаратам.

В связи с различным состоянием микобактериальной популяции на разных этапах болезни научно обоснованным является деление химио­терапии туберкулеза на 2 периода или фазы лечения.

*Начальная* или *интенсивная фаза* лечения направлена на подавление быстро размножающейся и активно метаболизирующей микобактери­альной популяции и содержащихся в ней лекарственно резистентных мутантов, уменьшение ее количества и предотвращение развития вто­ричной резистентности.

Для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительны­ми микобактериями, применяются 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин в течение 2 месяцев и затем 2 препарата изониазид и рифампицин в тече­ние 4 месяцев.

Изониазид, рифампицин и пиразинамид составляют ядро комбина­ции, при воздействии на чувствительные микобактерий туберкулеза. При этом необходимо подчеркнуть, что изониазид и рифампицин, оди­наково эффективно воздействуют на все популяции микобактерий, на­ходящиеся в очаге туберкулезного воспаления. В то же время изониа­зид бактерицидно воздействует на всех чувствительных к обоим пре­паратам микобактерий и убивает рифампицин-резистентных возбуди­телей. В то время как рифампицин также убивает микобактерий, чувствительные к двум этим препаратам, и, что особенно важно, бак­терицидно воздействует на изониазид резистентные микобактерий. Рифампицин является эффективным, при воздействии на персистиру-ющие микобактерий, если они начинают «просыпаться» и усиливать свою метаболическую активность. В этих случаях, рифампицин более эффективен, чем изониазид. Присоединение к комбинации изониазида и рифампицина пиразинамида и этамбутола создает условия усиления воздействия их на возбудителя, и препятствует в формировании резис­тентности микобактерий.

В случаях лекарственно устойчивого туберкулеза возникает вопрос использования резервных противотуберкулезных препаратов, комбина­ции которых и длительность их приема еще полностью не разработаны в контролируемых клинических испытаниях и до сих пор носят в основ­ном эмпирический характер.

Комбинация фторхинолона, пиразинамида и этамбутола проявляет активность в отношении штаммов с множественной лекарственной ре­зистентностью, но не достигает уровня активности комбинации изониа­зида, рифампицина и пиразинамида в отношении чувствительных ми­кобактерий. Это необходимо учитывать при продолжительности интен­сивной фазы лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких.

Длительность и эффективность интенсивной фазы лечения должны основываться на показателях прекращения бактериовыделения по маз­ку и посеву мокроты, выявленной лекарственной резистентности и по­ложительной клинико-рентгенологической динамики заболевания.

Назначение *фазы продолжения* лечения - это воздействие на остав­шуюся медленно размножающуюся и медленно метаболизирующую ми-кобактериальную популяцию, в большинстве своем находящуюся внут-риклеточно, в виде персистирующих форм микобактерий. На этом эта­пе главной задачей является предупреждение размножения оставшихся микобактерий, а также стимуляция репаративных процессов в легких с помощью различных патогенетических средств и методов лечения. Ле­чение необходимо проводить еще в течение длительного периода време­ни, чтобы обезвредить, микобактерий, которые в силу своей низкой ме­таболической активности плохо поддаются уничтожению с помощью противотуберкулезных препаратов.

Не менее важной задачей, чем выбор режима химиотерапии являет­ся обеспечение регулярного приема больными назначенной дозы хи­миотерапии в течение всего периода лечения. Методы, обеспечиваю­щие индивидуальный контроль регулярности приема противотуберку­лезных препаратов, тесно связаны с организационными формами ле­чения в стационарных, санаторных и амбулаторных условиях, когда больной должен принимать назначенные лекарства только в присут­ствии медицинского персонала. Данный подход в лечении больных туберкулезом является приоритетным для отечественной фтизиатрии и используется в нашей стране с момента появления противотуберку­лезных препаратов.

*Резким антибактериального лечения туберкулеза,* т. е. выбор опти­мальной комбинации противотуберкулезных препаратов, их доз, путей введения (например, внутрь, внутривенно, внутримышечно, ингаляци-онно и т. д.), ритм применения (однократно или интермиттирующим ме­тодом) и продолжительность, определяется с учетом:

- эпидемиологической опасности (заразности) больного при обна­ружении микобактерий туберкулеза в мокроте методом микроскопии и посева на питательные среды;

- характера заболевания (впервые выявленный случай, рецидив, хроническое течение);

- распространенности и тяжести специфического процесса;

- лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза;

- нормализации клинических и функциональных нарушений;

- прекращения бактериовыделения (методом микроскопии мазка и посева мокроты на питательные среды);

- инволюции локальных изменений в легких (рассасывание инфиль­трации и закрытия каверн).

Принимая во внимание необходимость химиотерапии для всех боль­ных туберкулезом, нуждающихся в лечении, и различную методику для разных групп больных, общее признание получило разделение больных по следующим режимам химиотерапии (табл. 2).

*Таблица 2* Стандартные режимы химиотерапии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Режим** | **Интенсивная фаза терапии** | **Фаза продолжения терапии** |
| **1** | **2 мес. HRZE или HRZS** | **4 мес. HR или H3R3 6 мес. НЕ** |
| **Па** | **2 мес. HRZES + 1 мес. HRZE** | **5 мес. HRE или 5 мес. H3R3E3** |
| **116** | **3 мес. HRZEK [Cap]Fq[Pt]** | **В соответствии с режимами 1, На или IV в зависимости от данных ле­карственной чувствительности МБТ** |
| **III** | **2 мес. HRZE** | **4 мес. HR или H3R3 6 мес. НЕ** |
| **IV** | **Минимум 5 препаратов,**  **к которым сохранена**  **чувствительность МБТ**  **6 мес.**  **ZEPtK/CapFq[Rb][Cs][Pas]** | **Минимум 3 препарата, к которым**  **сохранена чувствительность МБТ**  **12 мес. EPtFq[Rb][Cs][Pas]** |

*Примечание:* в квадратных скобках указаны препараты, назначение которых основывается на данных лекарственной чувствительности МБТ, выявляемой **в** процессе химиотерапии.

Химиотерапию в соответствии с **I режимом** получают больные с впер­вые выявленным туберкулезом легких с выделением МБТ, обнаружен­ных при микроскопии мокроты, и больные с впервые выявленными рас­пространенным (более 2 сегментов) туберкулезом (диссеминированный туберкулез, обширный экссудативный или двухсторонний плеврит) при отрицательных данных микроскопии мокроты.

Интенсивная фаза терапии предусматривает назначение в течение 2 ме­сяцев 4 лекарств из числа основных противотуберкулезных препара­тов: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептоми­цин (2 **HRZE/S).** За этот срок пациент должен принять 60 доз комбина­ции назначенных противотуберкулезных препаратов. Если будут дни, когда полную дозу химиотерапии больной не принял, то не количество календарных дней будет определять длительность данной фазы лечения, а количество принятых доз химиопрепаратов, т. е. 60.

Такой расчет длительности лечения по дням принятой дозы комби­нации противотуберкулезных препаратов должен проводится у всех боль­ных при всех 4 режимах химиотерапии.

Назначение стрептомицина вместо этамбутола должно основы­ваться на данных распространенности резистентности **МБТ** к данно­му препарату и изониазиду в конкретном регионе. В случаях высокой начальной резистентностью к изониазиду и стрептомицину четверым

препаратом назначается этамбутол, т. к. только этамбутол в этом ре­жиме эффективно воздействует на изониазид и стрептомицин резистент­ные МБТ.

При продолжающемся бактериовыделении и отсутствии положитель­ной клинико-рентгенологической динамике процесса в легких, интен­сивная фаза лечения стандартным режимом химиотерапии должна быть продолжена еще 1 месяц (30 доз), пока не будут получены данные лекарст­венной резистентности МБТ.

При выявлении лекарственной резистентности проводится коррек­ция химиотерапии. Возможно сочетание основных, к которым сохрани­лась чувствительность микобактерий туберкулеза, и резервных препа­ратов. Однако комбинация должна состоять из 5 препаратов, из кото­рых не менее 2 должны быть резервными.

В режим химиотерапии никогда не следует добавлять только 1 резерв­ный препарат из-за опасности монотерапии и формирования резистент­ности, т. к. только добавление 2 и более резервных препаратов в режим химиотерапии минимизирует риск дополнительного развития лекар­ственной резистентности микобактерий туберкулеза. После коррекции режима химиотерапии продолжается интенсивная фаза лечения.

Показанием для фазы продолжения терапии является прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты и положительная клини-ко-рентгенологическая динамика процесса в легких.

При сохранении чувствительности микобактерий туберкулеза лечение продолжается 4 месяца (120 доз) изониазидом и рифампицином (4 HR) как ежедневно, так и в интермиттирующим режиме 3 раза в неделю. Аль­тернативным режимом в фазе продолжения лечения является использо­вание изониазида и этамбутола в течение 6 месяцев.

Общая продолжительность основного курса терапии составляет 6-7 месяцев.

При выявлении лекарственной резистентности микобактерий тубер­кулеза по исходным данным, но при прекращении бактериовыделения по микроскопии мокроты к концу начальной фазы лечения через 2 меся­ца возможен переход на фазу продолжения с удлинением ее сроков.

При исходной резистентности к изониазиду и/или стрептомицину лечение в фазе продолжения проводится рифампицином, пиразинами-дом и этамбутолом в течение 6 месяцев, иди рифампицином и этамбуто-лом в течение 8 месяцев. Общая продолжительность лечения при этом составляет 8-10 месяцев.

При исходной резистентности к рифампицину и/или стрептомицину фаза продолжения лечения проводится изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом в течение 8 месяцев или изониазидом и этамбутолом в те-чение 10 месяцев. В этом случае общая продолжительность лечения со­ставляет 10-12 месяцев.

При множественной резистентности МВТ к изониазиду и рифампи-цину больному назначается IV индивидуальный режим химиотерапии.

Химиотерапию в соответствии с На режимом лечения получают боль­ные с рецидивом заболевания, получающих неадекватную химиотера­пию более 1-го месяца (неправильная комбинация препаратов и недо­статочные дозы), и невысоким риском лекарственной устойчивости МВТ.

Интенсивная фаза терапии предусматривает назначение в течение 3 месяцев 5 основных противотуберкулезных препаратов: изониазид, ри-фампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин (3 HRZES) и за этот срок пациент должен получить 90 доз комбинации назначенных лекарств. В интенсивной фазе применение стрептомицина ограничено 2 месяцами (60 доз).

Интенсивная фаза терапии может быть продолжена при сохранении бактериовыделении и при отрицательной клинико-рентгенологической динамике заболевания, пока не будут получены данные лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.

Если к концу интенсивной фазы лечения продолжается бактериовы-деление по микроскопии мазка и посева мокроты и выявлена лекарствен­ная резистентность к аминогликозидам, изониазиду или рифампицину то вносятся изменения в режим химиотерапии. При этом остаются те основные препараты, к которым сохранилась чувствительность мико­бактерий туберкулеза, и дополнительно вводятся в режим не менее 2 ре­зервных химиопрепаратов, ведет к удлинению интенсивной фазы еще на 2-3 месяца.

Показанием для фазы продолжения лечения является прекращение бактериовыделения по микроскопии мазка и посева мокроты и положи­тельная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса. При сохранении чувствительности МВТ лечение продолжается 5 меся­цев (150 доз) 3 препаратами: изониазидом, рифампицином, этамбутолом (5 HRE) ежедневно или в интермиттирующем режиме 3 раза в неделю.

Общая продолжительность лечения 8-9 месяцев.

Химиотерапию в соответствии с Пб режимом химиотерапии приме­няют у больных с высоким риском развития лекарственной резистент­ности МВТ. Это пациенты, у которых имеются эпидемиологические (вы­сокий уровень резистентности микобактерий к изониазиду и рифампи­цину в данном регионе), анамнестические (контакт с известными дис­пансеру больными, выделяющими микобактерий с множественной лекарственной резистентностью), социальные (лица БОМЖ, освобож­денные из пенитенциарных учреждений) и клинические (больные с неэф-фективным лечением по I, II, III режиму химиотерапии, больные с не­адекватным лечением на предыдущих этапах, больные с перерывами в лечении, больные с остро прогрессирующими формами туберкулеза) основания для предположения о множественной лекарственной рези­стентности МВТ.

Лечение данной группы больных существенно осложняется так на­зываемым феноменом «индукции нарастающей поливалентной лекар­ственной резистентностью МВТ [Мишин В.Ю., 1998]. Данный феномен проявляется у больных с исходной множественной лекарственной рези­стентностью МВТ к изиниазиду и рифампицину и когда о ней до полу­чения данных о лекарственной чувствительности по непрямому методу бывает неизвестно. В этих случаях лечение больных по I и На режиму химиотерапии, к концу 2-3 месяца индуцирует (усиливает) формирова­ние резистентности МВТ не только к паразинамиду, этамбутолу и ами­ногликозидам, но и к протионамиду (этионамиду) и в ряде случаев к другим резервным препаратам. Этот процесс индукции обычно являет­ся тем механизмом, который определяет неэффективность проводимой химиотерапии и прогрессирования туберкулеза.

У таких пациентов возможно в интенсивную фазу в течение 2-3 меся­цев применение эмпирического режима химиотерапии, до получения данных о лекарственной резистентности микобактерий, состоящего из изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина (кап-реомицина), фторхинолона или протионамида (3 HRZEK [Cap]Fq[Pt]).

При множественной резистентности МВТ к изониазиду и рифампи­цину больному назначается IV индивидуализированный режим терапии.

Химиотерапию в соответствии с III режимом химиотерапии получа­ют больные с впервые выявленными малыми формами туберкулеза лег­ких (протяженностью до 2 сегментов) с отсутствием выделения МВТ при микроскопии мокроты или иного диагностического материала. В основ­ном это больные с очаговым, ограниченным инфильтративным тубер­кулезом и туберкулемами.

В течение 2 месяцев интенсивной фазы химиотерапии используются 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразина­мид и этамбутол (2 HRZE). Ведение в режим химиотерапии четвертым препаратом этамбутола, обусловлено высокой начальной резистентно­стью микобактерий туберкулеза к стрептомицину.

Интенсивная фаза химиотерапии продолжается 2 месяца (60 доз). Если получен положительный результат посева культуры МВТ, а резуль­тат чувствительности еще не готов лечение продолжается до получения сведений о лекарственной чувствительности, даже если продолжитель­ность интенсивной фазы лечения превысит 2 месяца (60 доз).

Показанием для фазы продолжения лечения является выраженная клинико-рентгенологическая динамика заболевания. В течение 4 меся­цев (120 доз) проводится химиотерапия изониазидом и рифампицином (4 HR) как ежедневно, так и в инттермиттирующем режиме 3 раза в не­делю или же 6 месяцев изониазидом и этамбутолом (6 НЕ).

Общая продолжительность терапии 6-8 месяцев.

Следует отметить, что при проведение I, Па, Пб и III режимов химио­терапии у больных туберкулезом легких обоснованным бывает исполь­зование комбинированных противотуберкулезных препаратов, таких как Майрин-П и Майрин (*Wyeth Whitehall Export Ges/m.b.H.).* Оптимальная комбинация основных противотуберкулезных препаратов в одной таб­летке позволяет проводить строго контролируемую химиотерапию, что является приоритетом при лечении больных туберкулезом.

При выявлении неустранимых побочных реакций токсического ха­рактера на изониазид или рифампицин, но при сохранении к ним чув­ствительности МВТ, возможна замена препарата. Заменять препарат необходимо только на его аналог, а не на другой резервный противоту­беркулезный препарат. Так изониазид можно заменять фтивазидом, ме-тазидом или феназидом, а рифампицин - рифабутином.

В случае неустранимых аллергических реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиоте­рапии. При этом изониазид или рифампицин заменяют на 2 резервных препарата.

**IV режим** химиотерапии назначается больным туберкулезом, выде­ляющим множественно лекарственные резистентные микобактерии. По­давляющее большинство их составляют больные фиброзно-кавернозным и хроническим диссеминированным туберкулезом, с наличием деструк­тивных изменений, сравнительно небольшую часть составляют больные с цирротическим туберкулезом и наличием деструкции.

Перед началом химиотерапии необходимо обязательно уточнить ле­карственную чувствительность микобактерии по данным предшеству­ющих исследований, а также в процессе обследования больного перед началом лечения. Поэтому желательно применение ускоренных мето­дов бактериологического исследования полученного материала и ус­коренных методов определения лекарственной чувствительности, в том числе использую ВАСТЕС и прямой метод бактериологического ис­следования.

Лечение проводится по индивидуальным режимам химиотерапии, со­гласно данным лекарственной резистентности МВТ, и должно осуще­ствляться в специализированных противотуберкулезных учреждениях, где проводится централизованный контроль качества микробиологиче-ских исследований и необходимый набор резервных противотуберкулез­ных препаратов, таких как канамицин, амикацин, протионамид, фтор-хинолоны, циклосерин, капреомицин, ПАСК, рифабутин (микобутин).

Интенсивная фаза лечения составляет 6 месяцев, в течение которых назначается комбинация как минимум из 5 химиопрепаратов: пиразина-мида, этамбутола, фторихинолона, канамицина, (амикацина/капреоми-цина), протионамида, (циклосерина/ПАСК) (6 ZEFqK[A/Cap]Pt[Cs/Pas). При этом больным рекомендуется принимать лекарства ежедневно и не применять резервные препараты в интермиттирующем режиме, т. к. не существует подтверждающих эту возможность клинических испытаний.

При резистентности к этамбутолу, пиразинамиду и/или другому пре­парату возможна замена на капреомицин, циклосерин или ПАСК.

Интенсивная фаза должна продолжаться до получения положитель­ной клинико-рентгенологической динамики и отрицательных мазков и посевов мокроты. В этот период искусственный пневмоторакс и хирур­гическое лечение является важным компонентом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с множественной резистентностью ми­кобактерии, однако при этом должен быть проведен полный курс химио­терапии.

Показанием для фазы продолжения лечения является прекращение бактериовыделения по микроскопии и посева мокроты, положительная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса в лег­ких и стабилизация течения заболевания.

Комбинация препаратов должна состоять как минимум из 3 резерв­ных препаратов, таких как этамбутол, пиразинамид, протионамид (этио-намид), ПАСК и фторхинолон, которые применяются в течение не менее 12 месяцев (12 ZEPt[Fq/Pas/Cs]).

Общая длительность лечения больных определяется сроками прекра­щения бактериовыделения и стабилизацией процесса в легких. В этом плане из-за большой опасности малой эффективности использования комбинации резервных препаратов, а также рецидивов туберкулеза, вызванного множественно резистентным возбудителем, химиотерапия проводится не менее 12-18 месяцев. При этом очень важно обеспечить длительное лечение таких больных резервными противотуберкулезны­ми препаратами.

Следует отметить, что с позиций доказательной медицины не все выше приведенные режимы химиотерапии и длительность лечения обоснова­ны контролируемыми клиническими испытаниями (табл. 3).

В настоящее время обоснованным и доказанным в многоцентровых комплексных клинико-рентгенологических и микробиологических иссле­дованиях является режим химиотерапии, состоящий из комбинации ос-новных противотуберкулезных препаратов (изониазида, рифампицина, пиразинамида этамбутола или стрептомицина), при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких, вызванным МБТ чувстви­тельными к этим препаратам. В отношении режима химиотерапии, со­стоящего из комбинации резервных противотуберкулезных препаратов (протионамида, канамицина (капреомицина), циклосерина, ПАСК и фторхинолонов), единого мнения нет, так как практически отсутствуют многоцентровые когортные клинические исследования. В большинстве случаев этот режим, данный режим химиотерапии и сроки его примене­ния носят эмпирический характер (табл. 3).

*Таблица 3* Доказательная база режимов химиотерапии при лечении больных туберкулезом легких

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Прио­ритет | Определение | Режимы химиотерапии |
| А | Данные рандомизированных пла­цебо контролируемых клинических испытаний | Нет данных |
| В | Данные когортных многоцентровых контролируемых клинических исследований.  Данные многочисленных исследо­ваний или убедительные результаты неконтролируемых исследований | Режим химиотерапии в комби­нации: Н + R + Z + E/S при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью МБТ в течение 6 месяцев |
| С | Мнения авторитетных учреждений, основанные на клиническом опыте, проведенных исследований или отчетов экспертов.  Публикации в научной литературе | Режим химиотерапии резервны­ми противотуберкулезными препаратами туберкулеза лег­ких, вызванного МБТ с множе­ственной резистентностью в течение 22-24 месяцев |

Проведение основного курса химиотерапии может осложняться на­личием у больного сопутствующих заболеваний. В этих случаях возмож­на определенная коррекция соответствующего режима химиотерапии. *1. Химиотерапия туберкулеза у больных сахарным диабетом* Сахарный диабет у больных туберкулезом органов дыхания отличает­ся тяжестью течения, высокой частотой (более 90%) и выраженностью диабетических микроангиопатий, обусловливающих плохую переноси­мость противотуберкулезных препаратов. При сахарном диабете I типа(инсулинзависимом) наиболее частыми осложнениями являются диабе­тическая нефропатия, требующая уменьшения дозы противотуберкулез­ных препаратов вдвое при ежедневном назначении или применения ин-термиттирующих режимов приема (3 раза в неделю). При сахарном диа­бете II типа (инсулиннезависимом) чаще наблюдаются диабетическая ретинопатия (возрастает риск ухудшения зрения при применении этам­бутола) и полинейропатия (ухудшающая переносимость изониазида и приводящая к необходимости применения иных препаратов группы ГИНК, таких как фтивазид, метазид и феназид). Появление ацетона в моче может являться первым признаком токсического гепатита у боль­ных сахарным диабетом и туберкулезом, особенно у лиц молодого воз­раста.

Туберкулезное воспаление и противотуберкулезные препараты от­рицательно влияют на инкреторную функцию поджелудочной железы и чувствительность к инсулину тканей организма. В связи с этим в про­цессе противотуберкулезной терапии неизбежно увеличивается потреб­ность в инсулине при диабете I типа до 60 ЕД в сутки. У больных диа­бетом II типа при распространенном туберкулезе необходимо назна­чение комплексной сахара снижающей терапии пероральными средства­ми и инсулином.

Лечение проводится по соответствующим режимам химиотерапии, при этом с осторожностью назначают изониазид и аминогликозиды. *2. Химиотерапия туберкулеза у больных с патологией печени* Если нет признаков хронических поражений печени, то обычную хи­миотерапию по соответствующему стандартному режиму могут полу­чать следующие больные: хронические носители вируса гепатита; боль­ные, перенесшие острый гепатит в прошлом; лица, злоупотребляющие алкоголем.

В случаях, когда возникает необходимо лечить туберкулезный про­цесс у больного острым гепатитом, самой безопасной будет сочетание терапии феназидом, стрептомицином и этамбутолом (с максимальной продолжительностью приема этих препаратов до 3 месяцев), пока не разрешится острый гепатит. Затем больной может получать лечение по схеме продолжения лечения в виде шестимесячного курса феназида и рифабутина (рифампицина).

У больных с хроническими заболеваниями печени изониазид в сочета­нии с рифабутином (рифампицином) и плюс одно или два лекарства, не обладающих гепатотоксичностью (например, стрептомицин и этамбутол) без опасений могут быть использованы для лечения в течение 8 месяцев. Альтернативный режим предусматривает лечение в интенсивной фазе терапии стрептомицином, феназидом и этамбутолом, а в фазе продол-жения химиотерапии - феназидом и этамбутолом. Общая продолжитель­ность лечения составляет 12 месяцев. Больным с поражениями печени не рекомендуется назначать пиразинамид.

Больным с хроническими заболеваниями печени химиотерапия мо­жет быть проведена по следующей схеме: 2 месяца - феназид, рифабутин (рифампицин), стрептомицин и этамбутол, затем еще 6 месяцев - фена­зид и рифабутин (рифампицин) или 10 - месяцев феназид и этамбутол.

*3. Химиотерапия туберкулеза у больных с почечной недостаточностью* Больным с почечной недостаточностью можно назначать изониазид,

рифампицин (рифабутин) и пиразинамид, так как эти препараты почти полностью элиминируются из организма с желчью или метаболизиру-ются в нетоксические продукты. Поэтому данные препараты больным с почечной недостаточностью можно назначать в стандартной дозиров­ке. Больные с тяжелой почечной недостаточностью должны вместо изо-ниазида получать феназид, чтобы предупредить развитие перифериче­ских невритов. Стрептомицин и этамбутол выделяются из организма больного почками. При возможности регулярно контролировать функ­цию почек можно проводить лечение стрептомицином и этамбутолом в уменьшенных дозах. Самая безопасная схема лечения больных с почеч­ной недостаточностью - феназид, рифампицин (рифабутин), пиразина­мид в течение 2 месяцев с последующим переходом на феназид и рифам­пицин - в течение 6 месяцев.

*4. Химиотерапия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и у больных СПИДом*

Лечение туберкулеза у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-ин фекции ничем не отличается от лечения ВИЧ-отрицательных пациенто и проводится по соответствующим режимам химиотерапии.

В некоторых случаях эффективным препаратом для лечения туберку­леза у ВИЧ-инфицированных остается стрептомицин, но его примене­ние возможно только в том случае, если гарантировано использование одноразовых шприцев и игл. Если этого не соблюдается, то от стрепто­мицина необходимо отказаться и больные должны вместо него прини­мать этамбутол.

При лечении больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, осложненной СПИД-ассоциированной бактериальной микрофлорой, в частности *М. avium-intracellulare complex,* необходимо применение ри-фабутина, обладающего более широким спектром антибактериальной активности, чем рифампицин.

5. *Лечение беременных женщин*

До начала лечения туберкулеза очень важно спросить у женщины о возможной беременности. Большинство противотуберкулезных препа-ратов не представляют опасности для беременных. Исключение состав­ляют амикогликозиды (стрептомицин, канамицин, амикацин и капрео-мицин), которые проявляют ототоксичность по отношению к плоду, и этамбутол, влияющий на органы зрения. Эти препараты не следует при­менить во время беременности. Химиотерапию проводят индивидуали­зировано. Очень важно объяснить беременной женщине, что аккурат­ное лечение туберкулеза по стандартному режиму химиотерапии имеет большое значение для благоприятного исхода беременности.

*6. Лечение женщин, кормящих детей грудным молоком*

Больные туберкулезом женщины, кормящие своих детей грудным молоком, должны получить полный курс противотуберкулезного лече­ния по соответствующему режиму химиотерапии. Своевременная химио­терапия - лучший способ профилактики передачи инфекции ребенку. Во время грудного вскармливания могут применяться все противотубер­кулезные препараты, поэтому женщины, получающие специфическую терапию, могут без опасений продолжать кормить своих детей грудным молоком. Мать и ребенок должны находиться вместе, причем ребенок должен оставаться на грудном вскармливании.

*7. Лечение женщин, принимающих пероральные контрацептивы* Рифампицин взаимодействует с пероральными контрацептивами, сни­жая эффективность предупреждения беременности. Поэтому женщины, принимающие пероральные противозачаточные таблетки, во время ле­чения рифампицином должны по совету врача, принимать таблетки с большей дозой эстрогена (50 мкг) или использовать другие способы кон­трацепции.

Следует подчеркнуть, что оценка эффективности основного курса этиотропного лечения по всем категориям химиотерапии должна про­водится с комплексным учетом клинико-рентгенологических данных, включающих нормализацию клинических и функциональных парамет­ров заболевания, стойкого прекращения бактериовыделения по микро­скопии и посева мокроты на питательные среды, рассасывания и уплот­нения инфильтративных изменений и закрытия каверн в легких.

Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии необходим квартальный когортный анализ с использованием стандартных опреде­лений его результатов.

1. *Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически, рентгенологически и микробиологически -* пациент, выделявший МБТ до начала лечения, полностью получил соответствующий режим химиоте­рапии и у него при положительной клинико-рентгенологической дина­мике, не менее чем двукратно подтверждено отсутствие бактериовыде­ления: на 5-м месяце и при окончании курса химиотерапии.
2. *Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически -* пациент, с исходно отсутствующим бактериовыде-лением, полностью получил соответствующий режим химиотерапии и у него отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика.
3. *Неэффективный курс химиотерапии -* у пациента сохраняется или появляется бактериовыделение на 5-м месяце химиотерапии и позже или же у больного с исходно отсутствующим бактериовыделением имеет место отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, потребо­вавшая изменения режима химиотерапии.
4. *Досрочное прекращение химиотерапии* - пациент прервал лечение на 2-м месяца и более.
5. *Смерть -* больной умер во время прохождения курса химиотера­пии от любой причины.
6. *Больной выбыл из-под наблюдения* - пациент выбыл из-под наблю­дения учреждения, где он проходил курс химиотерапии (в другую адми­нистративную территорию или ведомство) и результат химиотерапии
7. неизвестен.

В заключении необходимо отметить, что химиотерапия в настоящее время остается одним из ведущих методов комплексного лечения боль­ных туберкулезом. Однако следует иметь ввиду, что не у всех больных удается выдержать стандартный режим в течение определенного време­ни, причем основными причинами отмены одного или нескольких пре­паратов является резистентность микобактерий к этим препаратам, их непереносимость и сопутствующие заболевания.

В связи с этим, в настоящее время на начальном этапе лечения приня­то использовать стандартный режим, с последующей его коррекцией в зависимости от динамики заболевания. Если, к моменту окончания ин­тенсивной фазы лечения наблюдается положительная динамика процес­са (значительное или частичное рассасывание инфильтратов в легких, уменьшение микобактериальной популяции и с учетом хорошей перено­симости всех назначенных препаратов), то лечение продолжают по ка­тегориям химиотерапии. В отсутствии эффекта в течение интенсивной фазы лечения необходимо уточнить причину этого.

При развитии лекарственной резистентности микобактерий туберку­леза к препарату (препаратам) необходимо его заменить и удлинить про­ведение химиотерапии.

В случае возникновения неустранимых побочных реакций также сле­дует изменить метод введения препарата или заменить его другим аль­тернативным. Коррекция химиотерапии обуславливает индивидуальный подход к больному и всецело зависит от конкретных условий.

*Приложение*

**1. ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Изониазид *(honiazid)* и его производные**

Препарат из группы гидразид изоникатиновой кислоты (ГИНК) ак­тивен в отношении *М. tuberculosis.* В диких штаммах микобактерий ус­тойчивые формы встречаются с частотой 1:100 000. Изониазид бактери­цидно действует на быстро и медленно размножающиеся микобактерий, расположенные вне- и внутриклеточно. В микобактерий его концентра­ция в 50 раз выше, чем в окружающей среде. Абсолютно необходимое условие для поглощения изониазида микобактерией - аэробиоз. Возмож­но формирование устойчивости *М. tuberculosis* к препаратам ГИНК. Изониазид проникает во все физиологические жидкости - спинномозго­вую, плевральную, асцитическую.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами), пер­вичная и вторичная химиопрофилактика инфицированных и контакт­ных по туберкулезу (5-10 мг/кг/сут).

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость, эпилепсия, склонность к судорожным припадкам, полиомиелит в анамнезе, ранее возникавшие токсические гепатиты во время приема изониазида, ост­рая печеночная недостаточность любой этиологии, выраженный атеро­склероз. Изониазид в дозах более 10 мг/кг противопоказан при беремен­ности, ИБС, гипертонической болезни 2-3-й стадии, легочно-сердечной недостаточности 3-й степени, бронхиальной астме, псориазе и экземе в стадии обострения, ХПН, остром гепатите и циррозе печени.

**Побочные эффекты.** Токсические поражения центральной и пери­ферической нервной системы (периферические нейропатии, токсичес­кая энцефалопатия, интоксикационный психоз, мышечные подергива-ния и генерализованные судороги, нарушение чувствительности, неврит зрительных нервов) поражение мотонейронов с последующим сниже­нием функции дыхательной мускулатуры. У больных эпилепсией изо­ниазид может провоцировать развитие судорожных припадков. Ток­сический гепатит (чаще встречается у лиц с быстрым типом ацетили-рования). Возможно раздражение желудочно-кишечного тракта. Сти­муляция коры надпочечников приводит к развитию гинекомастии, дисменореи, кушингоида, увеличение содержания глюкозы в крови, подъему системного и легочного АД, ишемии миокарда у пожилых. В то же время изониазид снижает эффективность экзогенных глюкокорти-коидов, уменьшает их концентрацию в крови. В единичных случаях от­мечены тяжелые лихорадочные реакции при химиопрофилактике изо-ниазидом. Побочные эффекты обычныыо возникают, если есть такие факторы риска как диабет, алкоголизм, хроническая почечная недо­статочность, плохое питание и ВИЧ-инфекция. В этом случае необхо­димо профилактически назначать пиридоксин 10 мг ежедневно в ин­тенсивную фазу лечения.

**Передозировка.** Тошнота, рвота, нарушение зрения и речи, позднее угнетение дыхания, кома, судороги. Возможен смертельный исход.

**Меры предосторожности.** У лиц с низкой скоростью ацетилирования высокие дозы изониазида вызывают периферические нейропатии, так как препарат нарушает метаболизм пиридоксина. Необходимо профи­лактически назначать пиридоксин. Следует регулярно контролировать функцию печени.

**Дозы и применение.** Внутрь после еды 5-8 мг/кг ежедневно, а также в интермиттирующем режиме - через день или 2 раза в неделю 10-15 мг/кг, но не более 750 мг/сут. Длительность курса не ограничена. Внутримы­шечное введение показано при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, ук­лонении больных от приема внутрь и контролируемой химиотерапии на амбулаторном этапе. При внутривенном введении используют 10% ра­створ изониазида из расчета 10 мг на/кг и через 30 мин в/м вводят 2 мл пиридоксина. Растворяют изониазид только в воде для инъекций. Изо­ниазид используют в виде ингаляций, эндолюмбально (до 2,5 мг/кг), внут-риплеврально, внутрикавернозно, внутрибрюшинно. При внутрикавер-нозном введении преимущество отдают инсуфляции сухого вещества, поскольку минимальное время экспозиции препарата должно быть не менее 1,5 ч. Детям доза 10 мг/кг/сут. При тяжелых процессах дозу увели­чивают до 15 мг/кг.

Феназид *[fenazid]*

Феназид синтезирован отечественными учеными, относится к произ­водным ГИНК и представляет собой хелатный комплекс двухвалентно­го железа и изониазида. Благодаря блокаде хелатного центра молеку­лой железа феназид обладает меньшей токсичностью по сравнению с изониазидом. Изучение физико-химических свойств феназида показало, что при окислении он образует быстро растворимое соединение - изо-никотиновую кислоту и нетоксичные продукты (азот, железо, протоны и ионы) и не образует гидразинового компонента, а обладает достаточ­но высокой константой устойчивости (К = 6,59) и оптимальным коэф­фициентом распределения (Кр = 1,48). В отличие от изониазида метабо­лизм феназида происходит независимо от типа ацетилирования, т. к. он не является субстратом N-ацетилтрансферазы и основным путем мета­болизма феназида является окисление. В отличие от изониазида в суточ­ной моче отсутствуют изониазид и ацетилизониазид - основные соеди­нения, ответственные за развитие побочных эффектов при длительном лечении больных туберкулезом препаратами ГИНК.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами), при непереносимости изониазида как альтернативный препарат. Первичная и вторичная химиопрофилактика инфицированных и контактных по туберкулезу без сочетания с другими препаратами.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препаратам железа.

**Побочные эффекты.** Гиперчувствительность при непереносимости препаратов железа.

**Дозы и применение.** Средняя суточная доза для взрослого 0,5 г (по 0,25 г 2 раза в день).

Фтивазид *[ftivazid]*

Фтивазид - по химиотерапевтическим свойствам и показаниям к при­менению близок к изониазиду. По сравнению с изониазидом медленнее всасывается из желудочно-кишечного тракта, при его применении со­здается несколько меньшая концентрация гидразида изоникотиновой кислоты в крови.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами), при непереносимости изониазида как альтернативный препарат, первичная и вторичная химиопрофилактика инфицированных и контактных по ту­беркулезу без сочетания с другими препаратами.

**Противопоказания.** Стенокардия и пороки сердца с декомпенсацией, органические заболевания ЦНС, заболевания почек нетуберкулезного характера, сопровождающиеся нарушением выделительной функции.

**Побочные эффекты.** Аналогичные тем, которые наблюдаются при применении изониазида. Для их предупреждения рекомендуется приме­нять пиридоксин.

**Дозы и применение.** Средняя суточная доза для взрослого 1,0 - 1,5 г (по 0,5 г 2-3 раза в день); для детей 0,02-0,03-0,04 г/кг - не более 1,5 г в сутки.

Метазид *(tnetazid)*

По противотуберкулезной активности близок к фтивазиду.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами), при непереносимости изониазида как альтернативный препарат, первичная и вторичная химиопрофилактика инфицированных и контактных по туберкулезу без сочетания с другими препаратами.

**Противопоказания.** Стенокардия и пороки сердца с декомпенсацией, органическиезаболевания ЦНС, заболевания почек нетуберкулезного характера, сопровождающиеся нарушением выделительной функции.

**Побочные эффекты.** Аналогичные тем, которые наблюдаются при применении изониазида. Для их предупреждения рекомендуется приме­нять пиридоксин.

**Дозы и применение.** 0,5 г 2 раза в день для взрослых; для детей - из расчета 0,02-0,03 г/кг; суточную дозу дают в 2-3 приема.

Рифамицины

**Рифамицины** - группа антибиотиков, образующихся при биосинтезе лучистого гриба *Streptomyces mediterranei.*

***Рифампицин (rifampicin)***

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Рифам­пицин подавляет активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы (полимеразы рибонуклеиновой кислоты) в чувствительной к нему бактерии. При этом он не подавляет активность фермента у млекопитающих. Осо­бенно эффективен в отношении быстро размножающихся, расположен­ных внеклеточно микроорганизмов, но действует и на внутриклеточные возбудители. В очагах поражения рифампицин создает концентрации, почти в 100 раз превышающие минимально ингибирующие для *М. tuber­culosis.* Препарат хорошо всасывается (но пища снижает биодоступность) и распределяется, проникает в клетки, проходит через ГЭБ. Метаболи-зируется в печени. Выделяется с желчью и мочой, частично со слюной и слезной жидкостью. Т1/2 2-5 ч. Рифампицин обладает высокой гепато-токсичностью и является мощным индуктором Р450.

**Показания.** Все формы туберкулеза (в комбинации с другими препа­ратами). Не рекомендуется назначение рифампицина при лечении дру­гих инфекций.

**Противопоказания.** Недавно перенесенный (менее 1 года) инфекци­онный гепатит, кормление грудью, выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к рифамицинам, I и конец III три­местра беременности.

**Побочные эффекты. В** течение первых 2 месяца лечения возникают небольшие проходящие изменения печеночной функции с повышением уровня трансаминаз, которые не требуют специального лечения. Более серьезные изменения тошнота, рвота, анорексия, диарея (антибиотик-ассоциированный колит) и токсические гепатиты, встречаются особен­но у тех, у кого раньше были заболевания печени. Имеются сообщения об единичных случаях развития гепатита с летальным исходом, о разви­тии порфирии во время лечения рифампицином. Тромбоцитопения, ост­рая гемолитическая анемия (развивается через 2-3 ч после приема ри­фампицина). Возможны анафилактоидные реакции, лейкопения, тром­боз глубоких вен, нарушения менструального цикла, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев, нарушения зрения, герпетоидные реакции, гриппоподобный синдром. При прерывистом лечении встре­чаются 6 синдромов побочного действия - гриппоподобный, абдоми­нальный и респираторный, анафилактический шок, почечная недоста­точность и тромбопеническая пурпура.

**Меры предосторожности.** Необходим регулярный биохимический контроль функции печени с определением активности трансаминаз сы­воротки крови и исследованием обмена желчных пигментов. Незначи­тельная реакция со стороны печени не служит показанием к отмене рифампицина. Препарат нарушает захват печенью и экскп&ецию билируби­на, поэтому в первые 2-3 недели его применения концентрация в плазме как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина может увеличиваться. Гипоальбуминемия увеличивает риск гЪражения печени за счет повышенного содержания несвязанного рифамгЛяцина. При внут­ривенном введении рифампицина попадание препарат; за пределы вены вызывает раздражение и воспалительную реакцию. Мрча, слюна и дру­гие секреты окрашиваются в оранжево-красный цвет, и

**Лекарственные взаимодействия.** Рифампицин являеа :я одним из наи­более мощных индукторов цитохрома Р450, поэтому oi усиливает мета­болизм в печени многих препаратов, кортикостероиднь х гормонов, сер­дечных гликозидов, антикоагулянтов, теофилина, липо^ильных (3-блока-торов, циклоспорина, пероральных антидиабетических Препаратов и др. В результате снижаются их концентрации в крови и ослабляется эффект. Алюминийсодержащие антоциды снижают, а ко-тримо!тсазол повышает концентрацию рифампицина в сыворотке крови. Антагонизм при сочета­нии с оксациллином. Рифампицин снижает эффективно ть пероральных контрацептивов у женщин, принимающих противозачат энные таблетки.

**Дозы и применение.** Взрослым при лечении туберкулеза 8-12 мг/кг/сут, обычно 45Gr600 мг/сут однократно утром за 30-60 мин, ;о завтрака (или через 2 ч после завтрака; прием жирной пищи снижав' концентрацию рифампицина в крови) ежедневно или 3 раза в неделю. П эепарат исполь­зуют при лечении впервые выявленных и рецидивных больных в комби­нации с изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом и а ганогликозида-ми. Длительность приема не ограничена (6-9 мес). При почечной недо­статочности доза до 600 мг не требует коррекции. У ново южденных доза 5—10 мг/кг/сут (в 2-3 приема). Новорожденным необход мо вводить ви­тамин К для предупреждения кровотечений. Детям преп фат назначают из расчета 8-10 мг/кг, но не более 450 мг/сут.

***Рифабутин (rifabutin)***

Производное рифампицина (полусинтетический ант \*биотик широ­кого спектра). Препарат ингибирует ДНК-зависимую PI [К-полимеразу, чувствительных к нему возбудителей, не влияя на соответ :твующий фер­мент млекопитающих. Исследования *in vitro* показали, ч о 5-15% штам­мов *М. tuberculosis,* проявляющих резистентность к рифа ишицину, явля­ются чувствительными к рифабутину.

**Показания.** Туберкулез и микобактериозы у ВИЧ-инфищ рованных боль­ных; предупреждение генерализации инфекции, вызванной Л Т. *avium complex.*

**Противопоказания.** Непереносимость рифамицинов.

**Побочные эффекты.** Сыпь, изменения со стороны ЖКТ и нейтропе-ния. Рифабутин окрашивает в темно-оранжевый цвет мочу, кал, слюну, мокроту, слезы и кожу, необратимо окрашивает контактные линзы. Меры предосторожности. Тератогенность рифабутина не доказана. При­менения рифабутина у беременных должно быть оправдано ожидаемым от него эффектом.

**Дозы и применение.** Взрослым при лечении туберкулеза 300 мг в 1 при­ем, при плохой переносимости 150 мг 2 раза в сутки с пищей. При почеч­ной недостаточности коррекции дозы не требуется. Детям не рекомен­дуется. Лечение нетуберкулезных микобактериальных заболеваний по 450-600 мг ежедневно.

Пиразинамид *(pyrazinamidum)*

Амид пиразинкарбоновой кислоты, синтетический туберкулостатик, в больших дозах оказывает бактерицидное действие в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микобактерий. Препарат хорошо про­никает в инкапсулированные очаги и не утрачивает активность в кис­лой среде казеозных масс и очагах острого воспаления.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату, тяжелые за­болевания печени, подагра. При беременности его назначают только при крайней необходимости.

**Побочные эффекты.** Гиперурикемия, сопровождающаяся артралгией (особенно плечевого сустава) и миалгией, гепатотоксические реакции, аллергические реакции (лихорадка, порфирия, дизурия, увеличение со­держания глюкозы в крови, изменение периферической крови: тромбо-цитопения и сидеробластная анемия с эритроидной гиперплазией, вакуо­лизация эритроцитов и повышение концентрации железа в сыворотке крови.

**Меры предосторожности.** Симптоматическое лечение гиперурикемии ацетилсалициловой кислотой обычно бывает достаточным, и прерывать применение пиразинамида приходится редко. Гиперурикемию также можно уменьшить назначением препаратов кортикотропина. Требуется осторожность при назначении препарата больным сахарным диабетом.

Перед назначением пиразинамида необходимо определить концентра­цию мочевой кислоты в сыворотке крови и провести биохимическое ис­следование функции печени.

**Дозы и применение.** Взрослым внутрь 1,5-2 г/сут, 25-30 мг/кг еже­дневно, при применении 3 раза в неделю суточная доза увеличивается до 35 мг/кг. Длительность приема с другими противотуберкулезными пре­паратами не ограничено. Больным старше 65 лет начальную дозу умень­шают и контролируют функцию печени и почек Детям назначают 20-30 мг/кг.

Этамбутол *(ethambutolum)*

Препарат активен только в отношении размножающихся микобак­терий, расположенных вне- и внутриклеточно, оказывает бактерио-статическое действие, тормозит развитие резистентности к другим пре­паратам. Этамбутол быстро поглощается микобактерией, его внут­риклеточная концентрация в 2 раза превышает таковую в среде. Ан­тибактериальный эффект в отношении *М. tuberculosis* наступает через 1-2 дня.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами).

**Противопоказания.** Неврит зрительного нерва, катаракта, диабети­ческая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, повышенная чувствительность к препарату.

**Побочные эффекты. В** начале лечения возможно усиление кашля с увеличением количества мокроты, ограничение полей зрения, образова­ние скотом, цветовая слепота на красный и зеленый цвета, неврологи­ческие расстройства (головная боль, парестезии, учащение эпилептичес­ких припадков, диспепсические расстройства), обострение подагры или развитие гиперурикемии в связи с уменьшением почечного клиренса ура-тов, анафилактоидные реакции, неврит периферических нервов, брон-хоспастические реакции.

**Меры предосторожности.** Этамбутол не назначают маленьким детям (обычно до 2 лет, безопасность препарата для детей младше 13 лет не доказана), а также во всех случаях, когда проверить состояние зрения невозможно (крайняя тяжесть состояния, психические расстройства). Перед назначением обязательно проверяют остроту зрения, поля зрения и цветоощущение, 1 раз в месяц необходим контроль за остротой зрения и цветоощущением. При нарушениях зрения препарат отменяют, так как он вызывает дозозависимый ретробульбарный неврит зрительного не­рва. Эти явления обратимы: после отмены этамбутола зрительные фун­кции восстанавливаются обычно в течение 2-8 нед. (в единичных случа­ях происходят необратимые изменения, особенно долго восстанавлива­ется цветовое зрение). С осторожностью применяют при ХПН. Для мо­нотерапии препарат не используют. При одновременном назначении с изониазидом этамбутол замедляет развитие устойчивости *М. tuberculosis.* Не следует одновременно применять этамбутол с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма, их лучше назначать через день. Не следует одновременно назначать этамбутол и другие препараты, оказывающие нейротоксическое действие.

**Дозы и применение.** 15-25 мг/кг, взрослым обычно 1,2-1,4 г 1 раз в сутки, при применении 3 раза в неделю суточная доза увеличивается до 30 мг/кг. Детям 15 мг/кг/сут.

Стрептомицин *(streptomycin)*

Аминогликозидный бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый *Actinomyces globisporus streptomycini (griseus).* Активен в отношении быстро размножающихся микобактерий, распо­ложенных внеклеточно, быстро проникает во внеклеточные компонен­ты большинства тканей и достигает бактерицидной концентрации в ту­беркулезных кавернах. Стрептомицин не проникает через клеточную стенку, через мозговые оболочки и плевру при отсутствии воспалитель­ных изменений.

**Показания.** Туберкулез (в комбинации с другими препаратами). Не ре­комендуется назначение стрептомицина для лечения других инфекцион­ных заболеваний.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к аминогликозидам, по­ражение слухового нерва, вестибулярные нарушения, *myasteniagravis,* облитерирующий эндартериит, тяжелая почечная недостаточность, бе­ременность.

**Побочные эффекты.** Онемение вокруг рта и парестезии (непосред­ственно после инъекции), ототоксическое действие, аллергические реак­ции (сыпь, лихорадка, анафилактический шок, эксфолиативный дерма­тит, крапивница, ангионевротический отек, многоформная экссудатив-ная эритема, макулопапулезный дерматит, эозинофилия, сывороточная болезнь, органоспецифическое поражение плевры), при длительном при­менении угнетение иммунитета. Редко возникают гемолитическая и ап-ластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения и волчаночнопо-добные реакции. Возможны токсические реакции со стороны печени и почек. При длительном применении возможно развитие сетчатого фиб­роза легких.

**Меры предосторожности.** Назначают с осторожностью при почечной недостаточности. При появлении аллергических реакций (особенно в первые дни или недели приема) препарат необходимо немедленно отме­нить. Стрептомицина сульфат содержит метабисульфит натрия, способ­ный вызывать анафилактические состояния. Детям не рекомендуют на­значение стрептомицина ввиду болезненности инъекций и риска нару­шения слуха. Медицинскому персоналу следует работать со стрептоми­цином в защитных перчатках для предотвращения развития аллергического дерматита. Перед назначением стрептомицина обязатель­ны аудиометрия и исследование скорости клубочковой фильтрации.

**Дозы и применение.** Взрослым в/м 15 мг/кг/сут однократно или (во фти­зиатрии) 2-3 раза в неделю. Длительность применения до 2 мес. При ХПН у больных пожилого и старческого возраста суточную дозу снижают до 7,5 мг/кг. Детям и подросткам 15-20 мг/кг/сут, но не более 0,5 г детям и 0,75 г подросткам.

Комбинированные основные препараты

Эти препараты используют на всех этапах контролируемого лечения. 4-компонентные препараты (Майрин-П) показаны в начальной интен­сивной фазе терапии (стационарно и амбулаторно). Использование Майрина (3-компонентный препарат) особенно обоснованно в фазе про­должения терапии при амбулаторном лечении.

*Майрин*

Таблетки, изониазид 75 мг + рифампицин 150 мг + этамбутол 300 мг.

***Майрин-П***

Таблетки, изониазид 60 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг + этамбутол 225 мг.

***Рифатер***

Таблетки, изониазид 50 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг.

***Рифинаг***

Таблетки, изониазид 100 мг + рифампицин 150 мг.

***Тибинекс***

Таблетки, изониазид 100 мг + рифампицин 150 мг.

***Трикокс***

Таблетки, изониазид 100 мг + рифампицин 150 мг + пиразина! 350 мг.

***Фтизиопирам***

Таблетки, изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг.

***Фтизиоэтам***

Таблетки, изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг.

**РЕЗЕРВНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ РЕПАРАТЫ**

**1намицин *(капатус'т)***

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, юдуцируемый *Actinomyces канатуceticus,* оказывает бактерицидное йствие на *М. tuberculosis* резистентные к стрептомицину.

**Показания.** Лекарственно устойчивый туберкулез в сочетании с дру-;ми резервными препаратами. Не рекомендуется назначение канами-ша для лечения других инфекционных заболеваний.

**Меры предосторожности.** См. «Стрептомицин». При длительном при-гнении канамицина необходим постоянный контроль за содержанием эепарата в сыворотке крови (пиковая концентрация препарата в кро-1 15-30 мкг/мл, средняя постоянная концентрация <5-10 мкг/мл).

**Противопоказания.** Непереносимость препарата, нарушения слуха вестибулярные расстройства, нарушения функции почек, беремен-эсть.

**Побочные эффекты.** Ототоксическое, нефротоксическое действие, плергические реакции. Максимальная длительность применения при гчении туберкулеза 3-4 мес.

**Дозы и применение.** При лечении туберкулеза в/м 1 г 1 раз в сутки жедневно. При ХПН, а также больным пожилого и старческого воз-аста суточную дозу снижают до 750 мг 1 раз в сутки. При внутривен-ом введении суточная доза для взрослых составляет 15 мг/кг (капель-о в течение 30 мин). Детям старше 1 мес. канамицин вводят в/в ка-ельно или в/м из расчета 15-20 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза 50 мг.

Амикацин (amikacin)

Полусинтетический антибиотик из группы аминогликозидов. Ами­кацин оказывает бактериостатическое действие на *М. tuberculosis* рези­стентных к стрептомицину.

**Показания.** Те же, что и у канамицина. Не рекомендуется назначать амикацин для лечения других инфекционных заболеваний.

Капреомицин *[саргеотус'т)*

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus,* оказывает силь­ное бактериостатическое действие. Он подавляет синтез белка бактери­альной клетки. Эффект препарата распространяется на внутриклеточно расположенные микобактерии.

**Показания.** Лекарственно устойчивый туберкулез (в комбинации с другими резервными противотуберкулезными препаратами).

**Противопоказания.** Детский возраст, беременность и индивидуаль­ная непереносимость.

**Побочные эффекты.** Нефротоксичность, ототоксичность, гепатоток-сичность, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия, аллергические реакции, боль и уплотнение на месте инъекции.

**Меры предосторожности.** Следует регулярно контролировать функ­цию почек, печени, органов слуха и равновесие, а также электролитный состав крови. При патологии почек нужно соблюдать осторожность, увеличивать интервал между инъекциями.

**Дозы и** применение. Только в/м, препарат разводят в 2 мл 0,9% раст­вора натрия хлорида для инъекций и вводят глубоко в мышцу по 1 г ежедневно в течение 2-3 месяцев, затем 2-3 раза в неделю до 12 месяцев.

Циклосерин (cycfoserinum)

Антибиотик широкого спектра действия, D-4-амино-З-изоксазолидон, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus.* Механизм действия циклосерина связан с угнетением синтеза компонен­тов клеточной стенки бактерий. Устойчивость к циклосерину развива:тся медленно. Циклосерин слабо действует на неделящиеся *М. tuber-ulosis.*

**Показания.** Лекарственно устойчивый туберкулез (в комбинации с фугими резервными противотуберкулезными препаратами).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату, эпилепсия, депрессия и психозы, тяжелая почечная недостаточность, алкоголизм, 5еременность.

**Побочные эффекты.** Нервно-психические расстройства, усиливающие-;я при перегревании пациента и психическом напряжении, эпилептиформ-ibie припадки, судороги, тремор, острые психозы, головокружение, де-юриентация с потерей памяти, раздражительность, агрессивность, па-эестезии, гиперрефлексия, гипогликемическое действие, аллергические эеакции.

**Меры предосторожности.** Токсический эффект препарата четко корре-тирует с его концентрацией в крови. Препарат выводится из организма три гемодиализе. Не рекомендуется применять циклосерин перед хирур­гическим вмешательством и в первую неделю после него. В амбулаторной практике циклосерин назначают с осторожностью после проверки его переносимости в стационаре. Этионамид и изониазид потенцируют ней-ротоксическое действие циклосерина. Во время лечения циклосерином недопустимо употребление алкоголя, увеличивающего неиротоксичность и риск эпилептических припадков. Для предотвращения и уменьшения побочных реакций одновременно с циклосерином назначается глютами-новая кислота, которая обладает свойством связывать избыток аммиака. Нежелательны комбинации циклосерина с кортикостероидами, из-за воз­можности усиления побочных реакций. При начальных проявлениях по­бочного действия в части случаев удается продолжить лечение на фоне применения глицина, витамина В6 или пиридоксальфосфата, седативных средств и транквилизаторов (при повышении возбудимости и при бессон­нице - барбитураты, седуксен; при склонности к депрессиям - элениум, мелипрамин). В зависимости от показателей артериального давления ис­пользуются спазмолитические и гипотензивные средства (папаверин, ди­базол и др.). Во всех значительно выраженных случаях непереносимости циклосерин отменяется, иногда показана срочная консультация психиатра.

**Дозы и применение.** Внутрь 0,25 г 2-3 раза в день (но не более 1 г/сут) непосредственно перед едой. У детей доза 10-20 мг/кг, но не более 0,75 г/сут. В первые 5-7 дней дозу постепенно повышают до расчетной. Для лече­ния детей младшего возраста препарат не применяют.

Этионамид *(ethionamidum)* и протионамид *(prothijnamidum)*

Противотуберкулезные синтетические препараты-гомологи, тиами-ды производных изоникатиновой кислоты с равной антимикобактери-альной активностью. Препараты достаточно активны в отношении бы­стро и медленно размножающихся микобактерий, расположенных вне-и внутриклеточно, сохраняют эффективность в кислой среде, тормозят развитие резистентности к другим препаратам.

**Показания.** Лекарственно устойчивый туберкулез в комбинации с другими резервными препаратами.

**Противопоказания.** Беременность, повышенная чувствительность к препарату. Протионамид противопоказан также при остром гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном ко­лите, циррозе печени, остром гепатите и других заболеваниях печени в фазе обострения. Этионамид не назначают детям до 14 лет.

Побочные эффекты. Диспепсические явления («металлический» при­вкус во рту, ухудшение аппетита, тошнота, жидкий стул и снижение мас­сы тела), гепатотоксичность, нейротоксичность, кожные высыпания, редко нарушения со стороны ЦНС (бессоница, возбуждение), наруше­ние менструального цикла.

**Меры предосторожности.** Перед назначением необходимы контроль функции печени и состояния ЖКТ, ежемесячно контроль активности печеночных трансаминаз.

Дозы и применение. Взрослым внутрь 0,75 г в сутки. Доза делится на 2-3 приема после еды (10-20 мг/кг). Детям протионамид назначают из расчета 20 мг/кг.

Натрия пара-аминосалицилат *(sodium para-aminosalicylate)*

ПАСК-натрий (пара-аминосалициловая кислота, *Acidum para-amino-salicylicurri).* Препарат слабо влияет на внутриклеточно расположенные микобактерий туберкулеза. ПАСК тормозит развитие устойчивости к изониазиду и стрептомицину, а также к резервным противотуберкулез­ным препаратам.

Показания. Лекарственно устойчивый туберкулез в сочетании с дру­гими резервными препаратами.

**Противопоказания.** Выраженная патология почек и печени, амилои-доз внутренних органов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперст­ной кишки, микседема, сердечная декомпенсация и индивидуальная не­переносимость препарата. Внутивенное введение противопоказано при гепатитах, нефрозонефритах, гипотиреоидизме, сердечно-сосудистой недостаточности 2-3 степени, выраженном атеросклерозе, тромбофле­битах, нарушениях свертываемости крови.

**Побочные эффекты.** Раздражение ЖКТ, потеря аппетита, тошнота, диспепсия, боли в животе, аллергические реакции (сыпь, синдром Леф-флера, эксфолиативный дерматит и др.), агранулоцитоз, снижение ка­лия плазмы и рН, увеличение протромбинового времени и активности трансаминаз печени, кристаллурия, В больших дозах ПАСК обладает антитиреоидным свойством, при длительном применении возможно раз­витие гипотиреоидизма.

**Меры предосторожности.** Целесообразно систематически проводить лабораторный контроль функции почек и печени. При появлении при­знаков гепатита ПАСК заменяют на этамбутол. ПАСК нарушает вса­сывание рифампицина и его назначают с интервалом в 8 ч ПАСК мо­жет ослаблять антибактериальные эффекты аминогликозидов. При со­четании с капреомицином возможно усиление электролитных наруше­ний, снижение концентрации калия плазмы и рН. Инсулин усиливает туберкулостатическое влияние ПАСК, а эстрогены, барбитураты и суль­фаниламиды, уменьшающие содержание глюкозы в крови, его ослаб­ляют.

**Дозы и применение.** Взрослым 2 г на 10 кг массы тела в 3 приема, но не более 10-12 г в сутки. При первом внутривенном применении 3% вод­ный раствор ПАСК-Na вводят капельно, не более 250 мл. В дальнейшем объем доводят до 500 мл и назначают 5-6 инфузий в неделю. При тубер­кулезной эмпиеме в свежих случаях в плевральную полость вводят 5-10%, а в хронических - 10-20% водный раствор ПАСК объемом 20-40 мл после предварительной эвакуации экссудата. Растворы ПАСК нельзя нагревать, поскольку препарат разрушается, у детей возрастных ограничений нет, дозу рассчитывают так же как для взрослых, но не бо­лее 10 г/су т.

Фторхинолоны

*Ломефлоксацин* зарегистрирован в России как противотуберкулезный препарат. *Офлоксацин, ципрофлоксацин* и *левофлоксацин* также применяют для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза в комбинации с другими резервными препаратами.

Это бактерицидные препараты из класса фторхинолонов. Офлоксацин, ципрофлаксацин и левофлоксацин оказывают бактерицидное действие *in vitro* на микобактерии туберкулеза. Есть основания считать, что они экви­валентны по терапевтической эффективности при использовании в комби­нации с другими эффективными препаратами. У этих препаратов нет пере­крестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами, но между фторхинолонами отмечается полная перекрестная устойчивость.

**Показания.** Лекарственно устойчивый туберкулез (в комбинации с другими препаратами).

**Дозы и применение. В** интенсивную фазу терапии обычная суточная доза левофлоксацина составляет 500 мг (1 таблетка), офлоксацина со­ставляет 600-800 мг (3-4 таблетки) ципрофлоксацина и ломефлоксаци-на - 750-1000 мг (4-6 таблеток). Если в фазе продолжения лечения доза офлоксацина в 800 мг плохо переносится, ее можно сократить (400 мг офлоксацина). При плохой переносимости препарата суточная доза мо­жет назначаться в два приема с 12-часовым интервалом.

**Побочные реакции.** Побочные реакции могут проявляться в виде же­лудочно-кишечных расстройств (отсутствие аппетита, тошнота, рвота) или невротических симптомов (головокружение, головная боль, пере­пады настроения и редко конвульсии).

**Меры предосторожности.** Данные препараты не следует назначать беременным и детям, т. к. они могут вызвать задержку роста и повре­дить растущие хрящевые ткани. Из-за нежелательного взаимодействия лекарственных средств следует избегать назначения следующих препа­ратов: рифамицины, антацидные средства, препараты железа и цинка.

*Ципрофлоксацин (ciprofloxacin)* - хорошо распределяется в организме, проникает во многие ткани, создает высокие внутриклеточные концент­рации, выделяется преимущественно с мочой, Т|/2 3-4 ч.

**Показания.** При туберкулезе как резервный препарат в сочетании с другими препаратами.

**Побочные эффекты.** Анорексия, тошнота, рвота, вкусовые расстрой­ства, редко диарея, головная боль, головокружение, нарушения сна, очень редко судороги. Удлинение интервала QT на ЭКГ, чреватое развитием аритмий; сыпи, крапивница, ангионевротический отек, васкулиты, фотосенсибилизация. Тендиниты (ахиллиты), которые могут осложняться разрывами ахиллова сухожилия, особенно при возобновлении двигатель­ной активности после длительного постельного режима; нарушение фор­мирования хрящевой ткани.

**Меры предосторожности.** С осторожностью применять при эпилеп­сии и других состояниях с повышенной судорожной готовностью; риск развития судорог возрастает при сопутствующем применении теофил-лина. Соблюдать осторожность при сочетании с препаратами, удлиня­ющими интервал QT на ЭКГ. Избегать чрезмерной инсоляции. Сопут­ствующий прием глюкокортикоидов повышает риск разрывов сухожи­лий, особенно у пожилых, при появлении болей в сухожилиях следует прекратить лечение препаратом и обеспечить покой пораженному сус­таву до исчезновения симптомов. Внутривенное введение должно осу­ществляться только капельно.

**Лекарственные взаимодействия.** Антациды, содержащие кальций, магний или алюминий, а также сукральфат нарушают всасывание ци­профлоксацина из ЖКТ; ципрофлоксацин, ингибируя цитохром Р450, тор­мозит метаболизм и повышает концентрацию в крови теофиллина, ко­феина и непрямых антикоагулянтов.

**Дозы и применение.** Взрослым внутрь 0,75-1,0 г/сут. в 2 приема. В/в капельно 0,4-1,2 г/сут. в 2 приема. Детям применение не рекомендуют.

*Левофлоксацин (levofloxacin) и Офлоксацин (ofloxacin)*

**Показания.** См. «Ципрофлоксацин».

**Побочные эффекты.** См. «Ципрофлоксацин», имеются сообщения о развитии тахикардии, транзиторной артериальной гипотензии, васку-литов, тревоги, шаткой походки и тремора, гипестезии, нейропатии, эк­страпирамидной симптоматики, психотических реакций (немедленно прекратить лечение); очень редко изменение уровня глюкозы в крови, пневмониты, холестатическая желтуха, гепатит, интерстициальный не­фрит; при внутривенном введении артериальная гипотензия и местные реакции, включая тромбофлебит.

**Меры предосторожности.** См. «Ципрофлоксацин», осторожно исполь­зовать при почечной или печеночной недостаточности, психических за­болеваниях в анамнезе. Снижает возможность выполнения работ, тре­бующих концентрации внимания (вождение автомобиля), эффект уси­ливается алкоголем.

**Дозы и применение.** При туберкулезе левофлоксацин 500 мг/сут, оф­локсацин 600-800 мг/сут в 2 приема. Детям не рекомендуется.

***Ломефлоксацин (lomefloxacin).***

**Показания.** См. «Ципрофлоксацин» и «Офлоксацин».

**Побочные эффекты.** См. «Ципрофлоксацин» и «Офлоксацин».

**Меры предосторожности.** См. «Ципрофлоксацин» и «Офлоксацин».

**Дозы и применение.** При туберкулезе 0,75-1,0 г в сутки в 2 приема. Детям не рекомендуется.