

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ В.В. Колбанов

28 апреля 2006 г.

Регистрационный № 100-0905

**ЭМПИРИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ
РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА
НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Инструкция по применению

Учреждение разработчик: Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Авторы: Н.В. Василенко, д-р мед. наук, проф. В.М. Семенов, канд. мед. наук, доц. В.С. Самцов

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие характеризуется ростом заболеваемости туберкулезом во всех странах мира. Одним из факторов, обуславливающих неблагоприятную динамику эпидемиологических показателей, является возникновение у значительного числа больных лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Исследование индивидуальных факторов риска развития лекарственной устойчивости у больных туберкулезом позволяет нам выделить среди них *особую лечебную категорию для больных туберкулезом органов дыхания с предполагаемой лекарственной устойчивостью возбудителя на первоначальном этапе лечения*. Это диктует необходимость проводить коррекцию полихимиотерапии больным, имеющим высокую вероятность наличия первичной лекарственной устойчивости возбудителя **уже на первом этапе лечения до получения результатов фенотипирования**. Это необходимо для предотвращения «*индукции нарастающей поливалентной лекарственной устойчивости микобактерий*» (В.Ю. Мишин, 2002), так как последовательное применение эмпирических курсов терапии у пациентов с поли- и мультирезистентностью возбудителя вызывает развитие резистентности уже к большему числу препаратов.

Проведенные нами исследования фенотипической структуры популяции лекарственно-устойчивых МБТ, циркулирующих на территории Беларуси, показали практически полное отсутствие штаммов, обладающих устойчивостью к ПАСК. Хотя, как известно, препарат обладает относительно невысокой антимикобактериальной активностью, однако нельзя недооценивать его способность препятствовать в течение длительного времени развитию лекарственной устойчивости МБТ к другим противотуберкулезным препаратам. ПАСК действует на МБТ, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на МБТ в стадии покоя и находящиеся внутриклеточно, что говорит о необходимости использования препарата на начальных этапах лечения, когда численность активно размножающейся популяции МБТ наиболее велика.

Кроме того, препарат обладает способностью предотвращать образование грубой соединительной ткани, улучшает реологические свойства крови, снимает воспалительный отек, способствует проникновению химиопрепаратов в инфильтративно измененные ткани. Все это обосновывает, что ПАСК целесообразно вводить в режимы химиотерапии больных с индивидуальными факторами риска развития первичной и вторичной лекарственной устойчивости именно на начальном этапе лечения. Включение ПАСК в комплексную полихимиотерапию больных туберкулезом является научно обоснованным, так как повышает эффективность лечения и практически препятствует образованию резистентности к изониазиду и другим противотуберкулезным препаратам.

Таким образом, для повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания необходимо:

во-первых, выделить особую лечебную категорию *больных туберкулезом органов дыхания с предполагаемой лекарственной устойчивостью возбудителя*;

во-вторых, на первоначальном этапе лечения проводить таким больным «усиленную» полихимиотерапию, дополнив схему лечения соответствующей DOTS-категории еще одним противотуберкулезным препаратом;

в-третьих, не использовать у больных с предполагаемой лекарственной устойчивостью возбудителя стрептомицин, к которому среди данной категории пациентов, по результатам проведенных нами исследований, до 76,2% отмечается формирование лекарственной устойчивости, что требует замены его другим аминогликозидным антибиотиком резервного ряда на первых же этапах лечения;

в-четвертых, шире включать ПАСК в комплексную полихимиотерапию больных туберкулезом на начальных этапах лечения, учитывая чрезвычайно низкий уровень лекарственной устойчивости к нему в настоящее время во всех областях Беларуси, а также его способность препятствовать развитию лекарственной резистентности МБТ к изониазиду и другим антибактериальным препаратам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

К категории больных с предполагаемой лекарственной устойчивостью возбудителя на первоначальном этапе лечения необходимо относить:

- 1) пациентов, имеющих в анамнезе контакт с больным открытой формой туберкулеза с выделением лекарственно-резистентных МБТ;
- 2) больных, заболевших туберкулезом в учреждениях пенитенциарной системы (ИТУ или СИЗО), а также при наличии сведений о предыдущем пребывании пациента в ИТУ или СИЗО:
 - а) случаи с бактериовыделением;
 - б) случаи без бактериовыделения.
- 3) больных, ранее лечившихся противотуберкулезными препаратами:
 - а) все случаи рецидивов туберкулеза;
 - б) все случаи повторного лечения (в том числе, больные, прервавшие противотуберкулезное лечение более чем на два месяца).
- 4) больных с остро прогрессирующими и распространенными формами туберкулеза органов дыхания;
- 5) пациентов, заболевших туберкулезом и инфицированных ВИЧ.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

1. Изониазид 10 % раствор по 5 мл в ампулах или в таблетках по 0,3 г.
2. Рифампицин 0,45 во флаконах или капсулах по 0,3 г.
3. Канамицин 1,0 или амикацин 1,0 во флаконах.
4. Пиразинамид 0,5 в таблетках.
5. ПАСК во флаконах, 3 % стерильный раствор, стабилизированный Ронгалитом, по 400 или 500 мл (для внутривенного введения при распространенных и остро прогрессирующих формах туберкулеза); ПАСК по 4,0 в порошках.
6. 0,9 % изотонический раствор NaCl во флаконах по 400 мл.
7. 5 % раствор глюкозы во флаконах по 300 мл.

8. Стерильные одноразовые шприцы и капельницы для парентерального введения растворов.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

У больных туберкулезом органов дыхания в начале лечения проводится комплексная диагностика, направленная на установление клинической формы, фазы, стадии и распространенности основного заболевания, наличия у больного неблагоприятных прогностических признаков развития лекарственной устойчивости возбудителя, наличия сопутствующей патологии и степени ее выраженности. Обязательно проводится бактериологическое обследование, включающее трехкратную бактериоскопию патологического материала (мокрота, промывные воды бронхов, материал, взятый при фибробронхоскопии и т.д.) на *M. tuberculosis* и трехкратные посевы патологического материала на *M. tuberculosis* с последующим определением лекарственной чувствительности к основным и резервным противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций.

Критериями отбора больных туберкулезом легких для проведения эмпирических режимов полихимиотерапии на начальном этапе лечения будет являться наличие одного или сочетание нескольких следующих **неблагоприятных прогностических критериев:**

1) наличие в анамнезе семейного, бытового или производственного контакта с больным открытой формой туберкулеза с выделением лекарственно-резистентных МБТ, в том числе заболевших туберкулезом сотрудников противотуберкулезных учреждений;

2) лечение на предыдущих этапах, особенно при проведении ранее нерациональных режимов химиотерапии;

3) перерыв в лечении противотуберкулезными препаратами на два и более месяца;

4) наличие анамнестических сведений о заболевании туберкулезом в местах лишения свободы или сведений о пребывании ранее в ИТУ или СИЗО;

5) случаи остро прогрессирующего течения туберкулеза (сочетание распространенного поражения легочной ткани по данным рентгенологического исследования, наличия множественных средних и крупных размеров каверн в легочной ткани, обильного бактериовыделения, тяжелого клинического течения процесса);

6) наличие у больных туберкулезом ВИЧ-инфекции.

1. ЭМПИРИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ ОТСУТСТВИЯ ДАННЫХ О ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

1.1. Больным туберкулезом I группы учета с деструктивными, распространенными и остро прогрессирующими процессами в легких, имеющим прогностические критерии развития лекарственной резистентности возбудителя. В фазе интенсивной терапии, проводимой в условиях стационара, в течение первых 2 месяцев лечения, требующихся для лабораторного определения лекарственной чувствительности возбудителя, назначается не менее 5-6 противотуберкулезных препаратов с преобладанием парентеральных методов введения и назначением 1–2 резервных противотуберкулезных препаратов. Например:

- изониазид 10 % раствор по 5 мл внутримышечно ежедневно (или внутривенно - при распространенных и остро прогрессирующих формах туберкулеза);

- рифампицин 0,45 на 5 % растворе глюкозы по 300 мл внутривенно капельно ежедневно;

- канамицин по 1,0 внутримышечно ежедневно № 60 (или амикацин по 1,0 внутримышечно ежедневно № 60);

- пиразинамид по 2,0 перорально ежедневно;

- этамбутол по 1,6 перорально ежедневно;

- ПАСК внутривенно капельно 3 % раствор 400–500 мл - при распространенных и остро прогрессирующих формах туберкулеза или ПАСК по 10,0 - 12,0 внутрь перорально ежедневно однократно в сутки, запивая молоком. Вместо

ПАСК можно использовать другой противотуберкулезный препарат, к которому наиболее вероятно сохранилась лекарственная чувствительность – например, протионамид и др.

Дальнейшее лечение больных после получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза необходимо проводить по методикам соответствующих лечебных категорий DOTS.

1.2. Впервые выявленным больным с ограниченными формами туберкулеза без деструкции, но с наличием прогностических критериев развития лекарственной резистентности возбудителя на начальном этапе в течение первых 2 месяцев лечения, требующихся для лабораторного определения лекарственной чувствительности возбудителя, назначается не менее 4-5 противотуберкулезных препаратов:

- изониазид 10 % раствор по 5 мл внутримышечно ежедневно (или изониазид по 0,6 перорально однократно ежедневно);
- рифампицин по 0,6 перорально однократно ежедневно;
- пиразинамид по 2,0 перорально ежедневно;
- ПАСК по 10,0-12,0 перорально ежедневно однократно в сутки, запивая молоком.

В случае отсутствия в стационаре ПАСК необходимо заменить его другим противотуберкулезным препаратом, к которому наиболее вероятно сохранилась лекарственная чувствительность, например, на этамбутол 1,6 перорально ежедневно, протионамид по 0,25 3 раза в день или на один из препаратов фторхинолонового ряда.

Дальнейшее лечение больных после получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза необходимо проводить по методикам соответствующих лечебных категорий DOTS.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И СПОСОБЫ УСТРАНЕНИЯ

Таблица
**Возможные побочные эффекты противотуберкулезных препаратов,
пути профилактики и способы их устранения**

Препарат	Механизм действия	Побочные эффекты	Меры профилактики и устранения
Изониазид	Высокий бактерицидный и бактериостатический: подавляет синтез микобактериальной ДНК и фосфолипидов, нарушая целостность стенки МБТ	Головная боль, головокружение, нейропатия, токсический гепатит, кардиотоксические реакции, аллергические реакции, психические нарушения.	Назначается: а) пиридоксин по 2мл 5 %раствора внутримышечно 2 раза в день; б) гепатопротекторы.
Рифампицин	Бактерицидный эффект: подавляет транскрипцию, реагируя с РНК-полимеразой и прекращая синтез РНК.	Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея); повышение уровня трансаминаз, билирубина; токсический гепатит; аллергические реакции. Редко: гриппоподобный синдром, тромбоцитопения, лейкопения.	Больным с истощением, алкоголизмом, диабетом рекомендуется с профилактической целью назначать витамины В ₆ по 2мл-5 % раствора 1 раз в день внутримышечно, В ₁₂ по 100 мкг 1 раз в день. При расстройствах ЖКТ использовать церукал (метоклопрамид) по 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день или по 2 мл (1 амп.) внутримышечно за 30 мин до приема ПТП. При наличии неустраняемых реакций можно попытаться заменить на рифабутин.
Пиразинамид	Бактерицидный: механизм действия неясен. Действует внутриклеточно	Аллергические реакции, диспепсические явления, артралгия (плечевых суставов). У больных диабетом может повышаться уровень глюкозы в крови. Редко: лекарственный гепатит, фотосенсибилизация, сидеробластная анемия.	Прием препарата через 5-6 ч после приема изониазида. Прием аскорбиновой кислоты 0,05 по 2 драже 3 раза в день перорально. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом.

Канамидин	Бактерицидный: подавляет синтез белка в микробной клетке, препятствуя образованию комплекса транспортной и матричной РНК, что нарушает барьерные функции цитоплазматических мембран клетки, находящейся в стадии размножения	Аллергические реакции, ототоксический и нефротоксический эффекты.	Мониторирование функции почек и остроты слуха, отмена препарата в случае развития токсической реакции. Необходимо увеличить количество выпиваемой жидкости для предупреждения раздражения почечных канальцев.
ПАСК	Бактериостатический: конкурентно связывается с парааминобензойной (фактор роста МБТ) и пантотеновой кислотами, а так же с биотином в клетке МБТ	Раздражение ЖКТ, легкий нефротоксический эффект, аллергические реакции. Редко: токсический гепатит, агранулоцитоз, в больших дозах оказывает анти-тиреоидное действие.	Принимать препарат внутрь после еды, запивая молоком.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Индивидуальная неустраняемая непереносимость какого-либо препарата, входящего в данный режим лечения. В таких случаях необходимо провести коррекцию назначенного режима полихимиотерапии с заменой данного препарата на другой противотуберкулезный препарат.
2. Тяжелые поражения печени и почек с декомпенсацией, подтвержденные соответствующими клиническими и лабораторными исследованиями.
3. Беременность и период лактации.