

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ V КУРСА МФ

- ▣ **Общие принципы и методы
лечения больных туберкулезом.**

ИСТОРИЯ

- Открытие в 1943 г. Шатцем, Бужи и Ваксманом стрептомицина.
- 1952г Ваксман награждается Нобелевской премией
- Это «революция» в медицине



ИСТОРИЯ

- В дальнейшие годы были ситнезированы все аннтимикобактериальные препараты



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- 1. комплексность - сочетанного специфического и неспецифического лечения, а также хирургических методов лечения это этиотропное (антимикобактериальная препараты) -АМТ
- неспецифическое лечение
- Поддержка гигиено-диетического режима
- Использования патогенетических препаратов, которые повышают эффективность АМТ. Их назначение мобилизует защитные реакции организма и способствует заживлению каверн, стимулирует процессы регенерации, уменьшает фиброзные изменения, нормализует нарушенные функции организма

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Гигиена-диетический режим - рациональное питание в последние годы утратил свою актуальность, т.к. аппетит и трофика тканей быстро восстанавливаются после проведения АМБТ (дезинтоксикация)
- Патогенетические препараты - воздействуют на механизм патогенеза (НПВС, витамины, антиоксиданты и др)
- Симптоматическая терапия - назначается, например, жаропонижающие средства, стимуляторы репаративных процессов и заживления каверн, отхаркивающие препараты, психотерапия, хирургическое лечение

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- 2. комбинированность - применение не мене 4-х препаратов.
- Предотвращает резистентность МБТ.
- Усиливает действие АМП.
- Кроме того, разные препараты действуют на разные структуры микобактериальной клетки.
- Комбинация этиотропных препаратов способствует улучшению репаративных процессов

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- 4.длительность и непрерывность - около 6-8 мес.
- В казеозно-некротических массах, кавернах, где содержатся МБТ наблюдается облитерация сосудов, или их разрушение.
- Поэтому АМБТ в достаточных концентрациях НЕ достигает основного места скопления возбудителя.
- Также надо отметить, что инволюция и репарации - долгий процесс
- 5.Беспрерывность лечения - Снижает риск резистентности МБТ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Схема лечения химиочувствительного туберкулеза

- 2HRZE(S)+4HR

- В конце курса необходим контроль мазка
- I фаза- не менее 2-х мес., за это время пациент должен получить не менее 60 суточных доз- если пропустил, лечение продолжается, пока не получит все 60 доз
- Весь набор суточных доз АМБП – купсовая доза

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕУДАЧАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МРТБ

- Паллиативное лечение состоит из следующих мероприятий:
- Обезболивания и уменьшения симптомов заболевания. Парацетамол или кодеин с парацетамолом облегчает умеренную боль, уменьшает кашель
- Лечение ДН - оксигенотерапия
- Питание: частое, маленькими порциями
- симптоматическое лечение тошноты
- Регулярные медицинские визиты
- Продолжение приемов патогенетических препаратов
- Госпитализация в условиях хосписа или дома при надлежащей организации ИК (инфекционного контроля)

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

- 1) диссеминация непонятной этиологии
- 2) округлая тень в легкие;
- 3) плеврит непонятной этиологии
- 4) гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов непонятной этиологии.

ВИДЫ ОПЕРАЦИЙ ПЕРИ ТЪ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОРАКОТОМИИ,

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

- 1) резекция легкого разного объема: клиновидная резекция; сегментэктомия; лобэктомия и билобэктомия; комбинированная резекция (лобэктомия в сочетании с экономной резекцией) пневмонэктомия или плевропневмонэктомия; резекция легкого с коррекцией объема гемиторакса;
- 2) экстраплевральна торакопластика;
- 3) экстраплевральный пневмолиз;
- 4) плеврэктомия и декорткация легкие;
- 5) операции на бронхах: окклюзия;
- 6) резекция; бронхопластика; обработку культя;
- 7) торакоцентез;
- 8) торакостомия;
- 9) искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум

КЛАССИФИКАЦИЯ АМБП

- На основе совокупности свойств Международной противотуберкулезной союзом в 1975 предложено классифицировать противотуберкулезные препараты на три группы, в которых могут войти и препараты, разработанные в последние годы.
- Группа А - наиболее эффективные препараты; изониазид, рифампицин
- Группа В - препараты средней эффективности: этамбутол, пиразинамид, морфазинамид, стрептомицин, протионамид, этионамид, циклосерин, канамицин, флоримицина, офлоксацин, капреомицин.
- Группа С - препараты малейшей эффективности: натрий ПАСК, тиацетазон.

КЛАССИФИКАЦИЯ АМБП

- ряд I – H-изониазид
- R - рифампицин
- Z - пиразинамид
- E - этамбутол
- S - стрепномицин
- II ряд – фторхинолоны, аминогликозиды, этионамид, протионамид, ПАСК
- Для записи схем используют аббревиатуру, образованных с начальных названий
- Цифра- это длительность

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

- **Изониазид** (гидразид изоникотиновой кислоты). Синонимы: ГИНК, тубазид, римифон, никазид, неотобен и др. Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,1; 0,2; 0,3 г, в ампулах – 10 % раствор по 5 мл.
- Фармакологические особенности: изониазид оказывает выраженное, строго специфическое бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза (МБТ), на другие микроорганизмы не действует. Под действием изониазида снижается синтез эндогенной каталазы в МБТ и накапливается перекись водорода, что ведет к прекращению роста и размножения микобактерий. Он усиливает фагоцитоз в очаге специфического воспаления, что способствует его рассасыванию. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта и поступает во все органы и ткани, создавая высокую концентрацию в участках воспаления экссудативного характера. В казеозные инкапсулированные очаги, в стенку каверны и ее содержимое проникает в небольших количествах. Инактивируется ацетилированием в печени и выделяется почками через 2 – 4 часа в зависимости от степени инактивации. Сильными инактиваторами считают больных, у которых содержание активной фракции изониазида в суточной моче составляет 10 % и менее принятой тест-дозы. При уровне более 10 % - больных относят к слабым инактиваторам.
- Под влиянием изониазида расширяются периферические и коронарные сосуды, снижается АД, повышается секреторная функция желудка, улучшается аппетит, усиливается желчеотделение и желчеобразование.
- Дозировка 5 – 10 мг на 1 кг массы тела

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

- **Пиразинамид** (тизамид, Пи-кокс, зинамид и др.).
- Форма выпуска: таблетки по 0,5 г.
- Пиразинамид – синтетический аналог никотинамида. Обладает сильным стерилизующим действием на микобактерии человеческого вида, особенно на медленно размножающиеся и персистирующие в макрофагах, создавая вокруг фагоцитированных особей зоны ацидоза. Максимальный эффект его установлен в кислых средах: в очагах казеоза, туберкулемах, казеозно-пневмонических процессах, куда препарат легко проникает.
- Принимают внутрь после еды. Суточная доза для взрослых 1,5 – 2 г. Детям назначают из расчета 20 – 30 мг/кг в сутки, но не более 1,5 г.
- .
- В процессе лечения необходимо контролировать состояние больных с сопутствующим сахарным диабетом, т.к. он повышает уровень глюкозы крови.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

- ❑ **Рифампицин** (синонимы: рифадин, бенемицин, римактан, и др.)
- ❑ Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, производное рифамицина. Он ингибирует синтез рибонуклеиновой кислоты микроорганизмов. Оказывает бактерицидное и сильное стерилизующее действие на микобактерии туберкулеза при их внутриклеточном и внеклеточном расположении, а также выраженное бактериостатическое действие на персистирующие формы МБТ и отдельные виды атипичных микобактерий. При его приеме создаются пики бактериостатической концентрации в течение 2 – 4 часов в сыворотке крови и более длительно в участках поражения легочной ткани.
- ❑ У больных, которые возобновляют прием рифампицина после длительного перерыва в лечении, могут наблюдаться серьезные иммунологические расстройства, приводящие к нарушениям функции почек, гемолизу или тромбоцитопению. В таких редких случаях необходимо сразу же отказаться от приема рифампицина.
- ❑ Рифампицин повышает уровень печеночных ферментов, с чем может быть связана необходимость увеличения дозировки тех принимаемых больным лекарств, которые метаболизируются в печени. К числу таких препаратов относятся кортикостероиды, стероидные контрацептивы, пероральные антидиабетические препараты, пероральные антикоагулянты, циметидин, циклоспорин, сердечные гликозиды.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

□ **Стрептомицин.**

- В последние годы применяется в основном сульфат стрептомицина (синонимы: устреп, диплостреп, стринцин, стризолин и др.). Выпускается во флаконах по 0,25; 0,5 и 1, 0 г.
- Стрептомицин – антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего вида, МБТ птичьего вида к нему менее чувствительны. Наиболее активен в отношении быстро размножающихся популяций МБТ, слабо влияет на медленно размножающиеся и фагоцитированные МБТ. Действие его резко ослаблено в кислой среде (очагах казеоза), в каверне быстро инактивируется продуктами тканевого распада.
- Стрептомицин вводят внутримышечно взрослым по 1 г в сутки однократно, через день или 2 раза в неделю. При плохой переносимости для больных старше 60 лет и больных с массой тела менее 50 кг суточная доза составляет 0,5 – 0,75 г. Детям стрептомицин не рекомендуется.
- Стрептомицин используют также в аэрозолях, в виде инстилляций в плевральную и брюшную полости, каверну, бронхи, свищи и пр.
- Категорически запрещается одновременное назначение его с одноклеточными антибиотиками (канамицином, флоримицином, мономицином, и др.).
- Стрептомицин назначается из расчета 0, 015 г/кг массы тела в сутки.
- .

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ

- **Этамбутол** – (синонимы: комбутол, амбутол, тубетол, этамбин и др.). Выпускается в таблетках по 0,1; 0,2; 0,4 г.
- Обладает только бактериостатической активностью на МБТ человеческого и бычьего вида, в меньшей степени птичьего вида. Преимущественное влияние на быстроразмножающиеся популяции МБТ, расположенные как внутри, так и внеклеточно. К нему нет перекрестной устойчивости МБТ, которые устойчивы к другим противотуберкулезным препаратам. Активность препарата выше в щелочной среде, ниже - в кислой.
- Пиковые концентрации наступают через 2 – 4 часа после приема внутрь, накапливается в эритроцитах, где создается его депо.
- Этамбутол принимают внутрь однократно после завтрака. Оптимальная суточная доза для взрослых 25 мг/кг в один прием. Детям назначают из расчета 15 мг/кг в сутки, но не более 1 г.
- При интермитирующем лечении (2 –3 раза в неделю) этамбутол дают взрослым по 30 мг/кг в сутки однократно

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ АМБТ

- Н - Побочные реакции обусловлены нарушением обмена витамина В6 и РР, которые могут провоцировать эпилептиформные припадки
- R - Побочные реакции и осложнения: гипертермия, ринит, гриппоподобный синдром, миалгия, артралгия, боли в животе, тошнота, рвота, потеря аппетита, обструктивные дыхательные нарушения, кожные высыпания, гематологические нарушения (тромбоцитопения, геморрагия, анемия), анафилактические реакции, гепатит, окрашивание контактных линз.
- У больных, которые возобновляют прием рифампицина после длительного перерыва в лечении, могут наблюдаться серьезные иммунологические расстройства, приводящие к нарушениям функции почек, гемолизу или тромбоцитопению. В таких редких случаях необходимо сразу же отказаться от приема рифампицина

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ АМБТ

- Z -Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, заболевание печени с нарушением функции, подагра. В процессе лечения необходимо контролировать состояние больных с сопутствующим сахарным диабетом, т.к. он повышает уровень глюкозы крови.
- E -Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность, неврит зрительного нерва, нарушение выделительной функции почек, беременность, детям дошкольного возраста.
- Побочные реакции: ретробульбарный неврит со снижением остроты зрения и сужением поля зрения на красный и зеленый свет, периферические невриты

ГРУППЫ ПРЕПАРАТЦВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ К ПРИМЕНЕНИЮ В ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЛГОСРОЧНЫХ СХЕМАХ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Группа А Включение всех трех препаратов
левофлоксацин или Lfx моксифлоксацин Mfx
бедаквилин Bdq линезолид Lzd

Группа В Добавление одного или обоих препаратов
клофазимин Cfz циклосерин или Cs теризидон Trd

Группа С Добавление для завершения состав схемы и
при невозможности применения препаратов групп А и
В этамбутол Е деламанид Dlm пиразинамид Z
имипенем-циластатин или Ipm-CIn меропенем Mpm
амикацин Am (или стрептомицин) (S) этионамид или
Eto протионамидом Pto парааминосалициловая
кислота PAS

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

БЕТАКВИЛИН Его использование должно быть регламентировано в соответствии с действующими международными рекомендациями. Для организации качественного лечебного процесса больных туберкулезом с использованием бедаквилину состоится налаживания лабораторной системы быстрой диагностики определения устойчивости к противотуберкулезным препаратам, надлежущей системы активного мониторинга и менеджмента безопасности лекарственных средств, назначение адекватных режимов лечения, соблюдения мер инфекционного контроля, применения пациент-ориентированного подхода.

Бедаквилин - препарат, синтезированный исключительно для лечения туберкулеза, обладает бактерицидным и стерилизующую действие, то есть уничтожает активные и неактивные формы микобактерий туберкулеза. Есть таблетированные препараты, назначается пациентам старше 14 лет. Имеет перекрестную устойчивость с клофазимином, поэтому его применение в неэффективных режимах лечения



ЗИМИН В

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

Основные физико-химические свойства: белого или почти белого цвета, овальные, со скошенными краями, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с насечкой, с надписью «Н» с одной стороны и надписями «L» и «8», разделенными чертой, со обратной стороны таблетки. Антибактериальные средства для системного применения. Код АТХ J01X X08. Линезолид проявляет активность *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Зафиксировано, что распределение МПК (MIC) линезолида для клинических изолятов дикого типа *Mycobacterium tuberculosis* составляет от 0,125 до 0,5 мг / мл, при этом рекомендованная «эпидемиологическая точка отсечения» (ECOFF) составляет 0,5 мг / мл.

Есть ограниченные данные об эффективности и безопасности при лечении мультирезистентного туберкулеза (МРТБ).

