

Практическое  
занятие №3.

Принципы лечения  
туберкулёза.

## Стратегия DOTS

- В начале 1990-х г.г. ВОЗ предложила DOTS( DIRECTLY OBSERVED TREATMENT SHORT COURSE – лечение под непосредственным контролем, коротким курсом), стратегию туберкулёза.
- Одним из основополагающих условий этой стратегии является организация борьбы с ТБ на основе широкого привлечения к диагностике и лечению ТБ персонала первичного здравоохранения.
- Согласно стратегии DOTS главной целью является ликвидация источника инфекции.
- Излечение заразных форм ТБ — наиболее эффективный способ прекращения дальнейшего его распространения.
- Лучший способ профилактики ТБ — излечение больных с заразными формами (в первую очередь, с положительным мазком микроскопии мокроты).

При проведении химиотерапии ТБ необходимо учитывать, что бактериальная популяция МБТ содержит 4 группы МБТ, различных по механизму метаболизма и влияния на них лекарственных препаратов:

- Группа А — метаболически активные, продолжающие расти МБТ.
- Группа В — дремлющие микроорганизмы, случайно растущие короткий период времени.
- Группа С — бациллы, находящиеся внутри клетки (их рост сдерживается внутриклеточной кислотностью) и находящиеся в казеозной ткани.
- Группа Д — содержит полностью дремлющие МБТ. Эти МБТ обычно умирают и редко вызывают рецидив заболевания.

## Фазы противотуберкулёзной терапии

**Фаза интенсивной терапии** – длится 2–3 месяца, обычно проводится в стационаре и включает ежедневный одновременный прием 4-х медикаментов: одновременное назначение 4-х, а иногда 5-ти противотуберкулезных препаратов имеет цель одновременно воздействовать на все виды МБТ (А, В и С).

**Фаза поддерживающей терапии (фаза продолжения)** - лечение проводится амбулаторно, по месту жительства больного.

Для назначения адекватной химиотерапии выделяют следующие категории больных ТБ:

**- Впервые выявленные случаи (новые случаи) ТБ**

— больные, никогда ранее не лечившиеся противотуберкулезными препаратами или лечившиеся менее месяца

**- Рецидивы (ранее леченные)** — больные с любой клинической формой ТБ, которые ранее прошли весь эффективный курс ХТ по поводу ранее диагностированного ТБ, и у которых вновь появились признаки активного ТБ: получены положительные результаты микроскопии или посева мокроты и /или четкие клинико-рентгенологические признаки активного ТБ.

**-Больные, зарегистрированные для лечения после прерывания курса ХТ.** Это больные, не принимавшие назначенных лекарств в течении 2-х или более месяцев, имеющие активный туберкулезный процесс и возобновившие лечение.

**-Больные, зарегистрированные для лечения после неэффективного курса ХТ** — у которых предшествующий курс лечения оказался неэффективным (сохранилось или появилось бактериовыделение, определяемое любым методом на 5-м месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность курса подтверждена клинико-рентгенологически)

**-Переведенные для продолжения лечения** — прибыли для продолжения лечения из другой административной территории или другого ведомства (другого регистра), где им был начат курс ХТ

**-Прочие** — любые другие больные, которые не соответствуют приведенным выше определениям и в отношении которых принято решение о проведении ХТ

Помимо категории, согласно которой должен быть зарегистрирован больной, взятый на лечение, важно указать наличие бактериовыделения (и каким методом установлено) и определить наличие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Выделяют следующие виды лекарственной устойчивости:

**Монорезистентность** — устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату.

**Полирезистентность** — устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина;

**Устойчивость к рифампицину** — лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

**Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)** — устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

**Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)** — сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и\или амикацину и\или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

**Выделяют приобретенную (вторичную) и первичную МЛУ или ШЛУ**

**Первичная МЛУ или ШЛУ** у пациента связана с заражением его от больного, выделяющего штаммы МБТ с МЛУ или ШЛУ.

**Приобретенная (вторичная) МЛУ или ШЛУ** - причинами возникновения МЛУ и ШЛУ ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной резистентности возбудителя, неадекватное или незавершенное лечение, нерегулярный прием ПТП, перерывы в лечении, а также использование некачественных противотуберкулезных препаратов.

## Медикаментозное лечение.

1. Противотуберкулёзные препараты.
2. Дезинтоксикационная терапия.
3. Патогенетическое лечение:
  - антикоагулянты, антиагреганты, ферментные препараты., антигистаминные, витаминотерапия
  - Иммуномодулирующая терапия.
  - Метаболическая терапия.
  - Стимуляторы репаративных процессов.
  - Противовоспалительные (нестероидные и стероидные средства)
4. Диетотерапия(диета №11).

# Основные принципы химиотерапии больных туберкулезом

1. Лечение следует назначать непосредственно после установления и подтверждения диагноза.
2. Перед назначением лечения необходимо исследовать мокроту для определения лекарственной чувствительности МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам
3. До получения микробиологических данных лекарственной чувствительности МБТ следует ориентироваться на эпидемиологические данные региональной первичной и вторичной МЛУ.
4. Применение одновременно нескольких (не менее 5—6 противотуберкулезных препаратов с целью создания максимального пика бактерицидной и бактериостатической концентрации для подавления размножения и уничтожения МБТ.

5. Противотуберкулезные препараты применяют ежедневно в течение 6 дней в неделю с одним днем перерыва. Возможен интермиттирующий прием основных препаратов 3 раза в недели

6. Необходимо регулярное ежемесячное исследование мокроты методами микроскопии, посева на питательные среды и определения лекарственной чувствительности МБТ.

7. Длительность лечения должна составлять не менее 12 мес при сохраненной чувствительности МБТ и 18—24 мес при МЛУ.

8. Необходим медицинский контроль над проведением химиотерапии на протяжении всего периода лечения.

9. Индивидуальный подход. Режимы химиотерапии различаются у впервые выявленных больных и страдающих хроническими формами туберкулёза. Кроме того учитывают также массивность бактериовыделения и характер лёгочного поражения. Разные препараты более эффективны в разные фазы течения болезни, необходим подбор согласно чувствительности возбудителя, переносимости лекарств больным, сопутствующей патологии и возрасту.

10. Длительность лечения. Для лечения впервые выявленных больных используют стандартные режимы, основанные на двухфазном назначении препаратов. В интенсивной фазе в течение 2-3 месяцев до получения микробиологических данных о лекарственной чувствительности МБТ, назначают 4 препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол. Фаза продолжения лечения носит менее интенсивный характер и длится ещё 4 месяца с применением двух препаратов при полной

Противотуберкулезные препараты разделяют на:

- **синтетические химиопрепараты** (препараты группы гидразидизоникотиновой кислоты, пиразинамид, этамбутол, тиамиды и пара-аминосалициловая кислота), действующие только на МБТ;

- **антибиотики** (аминогликозиды, полипептиды, рифамицины, циклосерин и фторхинолоны) с широким спектром антимикробного действия не только на МБТ, но и на неспецифические патогенные микроорганизмы.

В клинической практике выделяют две группы противотуберкулезных препаратов - основные и резервные.

**Основные** противотуберкулезные препараты применяют у впервые выявленных больных туберкулезом до получения данных микробиологического исследования лекарственной чувствительности или при установлении индивидуальной лекарственной чувствительности МБТ.

Это наиболее эффективные в настоящее время противотуберкулезные препараты, которые обладают бактерицидным воздействием на МБТ и вызывают небольшое число побочных реакций при длительном применении.

К **основным** противотуберкулезным препаратам **относят**:

- изониазид, феназид, фтивазид и метаизид (препараты группы гидразидизоникотиновой кислоты - ГИНК);
- рифампицин и рифабутин (препараты группы рифамицинов);
- пиразинамид;
- этамбутол;
- стрептомицин (препарат группы аминогликозидов).

**Резервные** противотуберкулезные препараты - замена основных препаратов при установлении лекарственной устойчивости МБТ или выявлении неустраняемых побочных реакций. Эти этиотропные лекарства обладают бактериостатическим действием и большим количеством побочных реакций.

К **резервным** противотуберкулезным препаратам **относят:**

- канамицин и амикацин (препараты группы аминогликозидов);
- капреомицин (препарат группы полипептидов);
- этионамид и протионамид (препараты группы тиамидов);
- циклосерин;
- натрия парааминосалицилат (ПАСК-натрий).

**Фторхинолоны** — сравнительно новые противотуберкулезные препараты с бактерицидным действием на МБТ и небольшим числом побочных реакций при длительном применении. Их применяют у впервые выявленных больных до получения данных микробиологического исследования лекарственной чувствительности и при установлении индивидуальной лекарственной устойчивости МБТ к основным и резервным препаратам.

## Классификация противотуберкулёзных препаратов по эффективности

1. Наиболее эффективные:

изониазид, рифампицин, рифабутин,

2. Умеренно эффективные: фтивазид, этамбутол, аминогликозиды, протионамид,

этионамид, пиразинамид, фторхинолоны, макролиды, циклосерин и капреомицин.

3. Малоэффективные: тиоцетазон, ПАСК.

# **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

## **1.Токсические побочные реакции:**

- токсико-метаболические (общие реакции организма);
- токсико-органные (поражение органов и тканей - печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем).

## **2.Аллергические побочные реакции**

## **3.Токсико-аллергические.**

## **4.Дисбиотические нарушения кишечника.**

**Токсическое действие** противотуберкулезных препаратов может обусловить ухудшение общего состояния и самочувствия больного, однако на этом фоне чаще всего выявляются клинические симптомы органной патологии, наиболее характерной для каждого препарата.

Примеры этого:

-поражения почек, слуха и вестибулярного аппарата при применении стрептомицина, канамицина, капреомицина;

-поражения зрительного нерва, периферических невритов и психоневрологические расстройства при применении изониазида, циклосерина, протионамида;

-поражения печени при применении рифампицина, изониазида, этионамида, пиразинамида;

-сердечно-сосудистые нарушения при применении стрептомицина, канамицина, капреомицина, изониазида, циклосерина;

-нарушения гемограммы - изменение количества лейкоцитов (увеличение или уменьшение), моноцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, анемия, тромбоцитопения при применении различных препаратов.

**Аллергические реакции** на противотуберкулезные препараты по клинической картине характеризуются стереотипностью, независимо от химической структуры, иногда и дозы препарата. Общеизвестные симптомы - сыпь, зуд, подъем температуры, эозинофилия в крови, ринит, бронхоспазмы, отек Квинке. Эти проявления могут быть самостоятельными или нередко сопровождаются недомоганием, сосудистыми реакциями (учащенное сердцебиение, головные боли, иногда типа мигрени, головокружение), ухудшением аппетита, ощущением тошноты и др.

**Токсико-аллергические реакции** сочетают одновременное развитие токсических и аллергических проявлений противотуберкулезных лекарств, отличаются разнообразием и многосимптомностью. Наиболее типичные клинические варианты таких осложнений – токсико-аллергические гепатит, нефрит, миокардит; различные невриты; гематологические сдвиги; диспепсии, сочетающиеся с аллергическими симптомами. Токсико-аллергическое побочное действие чаще приобретает затяжное течение и труднее поддается корригирующей терапии.

# **Дисбиотические нарушения.**

Дисбиотические нарушения проявляются дисбактериозом, кандидамикозом и аспергиллезом кишечника.

## Немедикаментозное лечение туберкулёза.

**1. ФИЗИОТЕРАПИЯ.** Физиотерапевтические методы - лазер, ультразвук и индуктотермию - используют в фазе продолжения химиотерапии для улучшения рассасывания и стимуляции репаративных процессов в тканях пораженного органа.

### **2. КОЛЛАПСОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.**

-Искусственный (лечебный) пневмоторакс. Благоприятное течение туберкулезного процесса в легких при искусственном пневмотораксе обосновывают уменьшением эластического напряжения легкого, созданием относительного покоя пораженному участку, изменениями лимфо- и кровообращения, что создает предпосылки для усиления репаративных процессов и положительно сказывается на течении туберкулезного процесса.

-Пневмоперитонеум -введение газа в брюшную полость.

### **3. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.**

- Пневмонэктомия, частичная резекции легких, лобэктомия, комбинированная резекция легких, билобэктомия, сегментарная и полисегментарная резекция легких, краевая, клиновидная и прецизионная резекция легкого,
- коллапсохирургические операции(торакопластика), экстраплевральный пневмолиз, торакокаустика, методы местного лечения каверны: пункция каверны с промыванием полости антисептиками или противотуберкулезными препаратами, дренирование каверны, кавернотомия .
- плеврэктомия, открытая торакомиопластика,
- легочно-диагностические операции(Торако- и видеоторакоскопия, медиастиноскопия, плевромедиастиноскопия).

## Лечение туберкулеза в особых ситуациях.

### **1. Лечение больных ВИЧ – инфекцией.**

Химиотерапия ТБ у больных ВИЧ – инфекцией должна сочетаться с антиретровирусной терапией (АРВТ) для максимального подавления ВИЧ с использованием не менее 3 антиретровирусных препаратов. Во всех случаях лечение начинают с противотуберкулезной терапии. АРВТ присоединяют через 2-3 недели после начала противотуберкулезной терапии. Необходимо помнить, что рифампицин индуцирует снижению активности АРВТ. В связи с этим, предпочтительно рифампицин заменять на рифабутин, обладающего меньшим воздействием на АРВТ.

## **2. Лечение беременных женщин.**

До назначения ПТП важно убедиться, что женщина, которую вы собираетесь лечить, не беременна. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности. Незамедлительное начало лечения возможно только при тяжелом состоянии пациентки и принимается решением ВК. Если принимается решение о назначении ПТП, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других ПТП. Важно объяснить беременной женщине, что успешное лечение ТБ является непременным условием хорошего исхода беременности. Тактика ведения беременности обсуждается акушером – гинекологом совместно с фтизиатром.

При беременности нельзя назначать этионамид, протионамид, пиразинамид, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда. В течение 1–2 суток после родов родильнице необходимо произвести рентгенологическое исследование органов дыхания, на основании которого будет определяться тактика в отношении дальнейшего лечения, а также возможности грудного вскармливания. При наличии активного туберкулеза ребенка изолируют от матери сроком на 6–8 недель и переводят на искусственное вскармливание. Все новорожденные от матерей, больных туберкулезом, должны быть вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М, в зависимости от состояния новорожденного.

### **3. Сахарный диабет.**

Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в связи с усилением гипогликемического антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии. Кроме того необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно).

### **4. Лечение женщин, принимающих контрацептивы.**

Рифампицин взаимодействует с оральными контрацептивами, что снижает их способность предупреждать беременность. Здесь возможны два выхода: после консультации врача принимать препараты с более высоким содержанием эстрогена (50 мкг) или использовать другой метод контрацепции.

## **5. Печеночная недостаточность.**

Противопоказано назначение пиразинамида. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

## **6. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.**

При постановке первичного диагноза язвенной болезни больного необходимо пролечить его одновременно от язвенной болезни и туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сульфат.

## **7. Судорожные состояния.**

У больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, необходимо с осторожностью применять изониазид. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

## **8. Психические нарушения.**

Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром.

## **9. Наркотическая зависимость.**

Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

## **Медикаментозное лечение туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста .**

Лечение туберкулёзом пожилого возраста требует соблюдения общепринятых подходов к химиотерапии туберкулёза. Однако большинству больных не удастся полностью провести весь курс стандартной химиотерапии, и на разных этапах лечения придется прибегать к индивидуализированным режимам терапии, включающим также лечение сочетанных заболеваний, в связи с чем не удаётся избежать полипрагмазии. Сопутствующие заболевания в ряде случаев прогрессируют и приобретают роль основного или конкурирующего заболевания.

Необходимо учитывать изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. У пожилых больных всасывание большинства антибактериальных средств не изменяется, однако с возрастом снижается метаболизм препаратов, в основном метаболизирующихся в печени: изониазида, этионамида, пиразинамида, рифампицина. Дозы антибактериальных препаратов, имеющих преимущественно почечный путь элиминации (например, аминогликозидов) необходимо корректировать, так как с возрастом снижается уровень клубочковой фильтрации. В пожилом возрасте необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг. Почечная недостаточность. В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом.

## Особенности лечения туберкулеза у детей и подростков

Лечение детей. Чаще всего ничем не отличается от лечения взрослых. Этамбутол не рекомендуют слишком маленьким детям, которым трудно контролировать остроту зрения (вместо него можно использовать стрептомицин). Лечение в поддерживающей фазе должно проводиться более длительно с учетом преимущественной локализации МБТ во внутригрудных лимфатических узлах. Грудные дети, дети с милиарным ТБ, ТБ костей и суставов и ТБ менингитом должны получать лечение минимум 12 месяцев. Грудным детям с подозрением на ТБ лечение надо начать незамедлительно, потому что у них после инфицирования очень быстро могут развиваться формы ТБ, угрожающие жизни.

## **Показания к госпитализации.**

- при невозможности проведения в амбулаторно-поликлинических условиях необходимых для данного больного дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий;
  - при необходимости обязательного круглосуточного медицинского наблюдения; по эпидемиологическим показаниям (туберкулезные очаги 1 -2-ой групп);
  - при угрозе жизни больного.
  - впервые выявленные больные туберкулезом (обострения, рецидивы), преимущественно из сельских районов, а также больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и иными утяжеляющими лечение и течение туберкулеза факторами, требующие проведения сложных и длительных дифференциально-диагностических мероприятий.
  - по направлениям военно-призывных комиссий и для проведения судебно-медицинской экспертизы.
- Для больных, не являющихся опасными в эпидемиологическом отношении для окружающих, возможно проведение лечебно-диагностических мероприятий в условиях дневного стационара или стационара на дому.