

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.И. МЕЧНИКОВА**

**М.Г. РОМАНЦОВ
Д.С. СУХАНОВ
А.Ю. ПЕТРОВ**

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

(информационное письмо для врачей)

**Санкт-Петербург
2004**

Туберкулез до сих пор остается сложной социально-экономической и медико-биологической проблемой, характеризуется высокой тенденцией к прогрессированию, полирезистентностью возбудителя болезни к противотуберкулезным лекарственным препаратам. В мире насчитывается около 20 млн больных туберкулезом; каждый год заболевает около 3.5 млн человек и более 1 млн умирает от него. Ежегодно, у 8-10 миллионов людей, инфицированность туберкулезом переходит в заболевание, причем 75% больных, составляют лица трудоспособного возраста. Ежегодно в России от туберкулеза умирает в среднем около 22 тыс. человек.

Основой терапии туберкулеза является химиотерапия, которая проводится не менее 8-10 месяцев. Первые два месяца, когда терапия наиболее эффективна лечение проводится 5 препаратами, далее 4-мя препаратами. Длительное лечение антибактериальными препаратами не эффективно (Л.К.Богущ) т.к. насыщение организма антибактериальными препаратами подавляет иммунные реакции организма.

Таблица 1. Распределение противотуберкулезных препаратов по степени жизненной важности (цит.по Н.М.Бат, 2004).

Категория жизненной важности	Наименование ПТЛС	Форма выпуска	Удельный вес, %	
			Потребление	Стоимость
V	Изониазид Пиразинамид Протионамид-АКРИ Рифампицин Стрептомицин Этамбутол	Т / А Т Т к/а фл т	61.9	9.1
E	Комбутол Майрин Микобутин Пизин Проницид	Т	18.4	89.0
N	Канамицин Римстар Фтивазид	Фл Т	19.7	1.9
Всего:			100.0	100.0

Для лечения больных туберкулезом легких, как в условиях стационара, так и амбулаторно, в основном, используется 17 наименований противотуберкулезных лекарственных средств специфического действия (Н.М. Бат, 2004).

Из всех препаратов, разделенных по результатам VEN-анализа, к категории жизненной важности отнесено 13 лекарственных средств (табл.1).

Лечение туберкулеза проводится строго индивидуально в зависимости от характера туберкулезного процесса и общего состояния больного. Ведущим методом лечения является полихимиотерапия, обеспечивая излечение больных с бактериовыделением в 85% случаев.

На начальном этапе (до 2-3 месяцев) обязательно используют не менее 4-х активных противотуберкулезных средств (изониазид, рифампицин, пирозинамид, стрептомицин (этамбутол).

На втором этапе (с длительностью лечения до 6 месяцев) используют тиацетазон, изониазид, рифампицин в дозах, которые зависят от массы тела, возраста больного и режима лечения.

При наличии лекарственной полирезистентности, в схему лечения одновременно включают 5-6 антибактериальных препаратов (в т.ч. офлоксацин, ципрофлоксацин или ломефлоксацин) до 2-х раз в сутки.

Побочные эффекты некоторых препаратов¹

Рифампицин + изониазид.

Возрастает риск гепатотоксического действия, особенно у людей с нарушениями функции печени. Частота возникновения гепатита от 0.3 до 2.6%. По данным В.Г. Мясникова у 15.8% больных, принимавших изониазид, отмечалась медикаментозная реакция. Изониазид оказывает нейротоксическое действие (смазанная речь, вялость, дезориентировка, гиперрефлексия), вызывая судороги; возможен неврит зрительного нерва. При передозировке возникает нарушение функции желудочно-кишечного тракта, метаболический ацидоз.

Рифампин

Возможен риск возникновения гриппоподобного синдрома; появление продромальных симптомов гепатита; острый гемолиз; повышенная чувствительность, а также интерстициальный нефрит. Возможно нарушение функций желудочно-кишечного тракта, чрезмерный рост грибов, реже встречается красновато-оранжевое окрашивание кала, мочи, слюны, мокроты, пота, слез.

¹ (цит.по С.М.Навашину, гл.редактор выпуска №3 «Информации о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения (перевод с английского).М.,Фармединфо.-1998.

Этамбутол / микобутол

Обращается внимание на возможность возникновения неврита зрительного нерва и артритов (боль, отечность суставов, напряжение кожи над пораженным суставом: голеностопный, коленный).

Необходимо помнить о повышенной чувствительности к препарату (кожная сыпь, температура, боль в суставах); о периферическом неврите (онемение, покалывание, слабость в кистях, стопах); спутанность сознания, дезориентировка, нарушение функций желудочно-кишечного тракта.

Пиразинамид

К побочным/неблагоприятным реакциям следует отнести – появление артралгии, артритов, гепатотоксическое действие препарата.

Гинцбург Т.С. (1983) указывает на то, что действие специфических лекарственных препаратов, не снижает в организме токсических свойств возбудителя туберкулеза, которые сохраняются при различной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Часто (в 65% случаев) встречаются побочные реакции на протионамид, на этионамид (в 45.2% случаев). Отдельное место по частоте и выраженности отрицательных реакций занимает продолжительность применения туберкулостатиков, около 2/3 осложнений развиваются впервые 3 месяца терапии. У 27 больных, получавших по два препарата, побочные реакции развивались в 52% случаев, а у 236 пациентов, лечившихся тремя препаратами, отрицательные реакции встречались в 62.0% случаев. Появление побочных реакций зависит и от наличия сопутствующей патологии (лекарственные осложнения наблюдаются в 69-82% случаев)

В исследованиях Горбач Л.А. и Солонко И.И. (2002) проанализирована группа больных туберкулезом женщин [с невысоким уровнем образования (высшее образование и незаконченное высшее имели лишь 12.8% пациентов)], в возрасте от 27 лет до 31 года.

При выявлении заболевания основная часть (77,8%) заболевших женщин жаловалась на повышенную утомляемость, слабость, потливость, субфебрилитет, кашель с мокротой. У 56% женщин отмечались симптомы интоксикации по данным клинического анализа крови (повышенная СОЭ, лейкоцитоз). У 64% пациенток выявлено баквыделение, причем уровень лекарственной устойчивости микобактерий к антибактериальным препаратам установлен в 42.4% случаев, а полирезистентность отмечалась у 27.8% больных. Большинство пациентов имело сопутствующую патологию: заболевания сердечно-сосудистой системы – у 31.0%, желудочно-кишечного тракта – у 23.0%, неспецифические заболевания легких у 12.5%, а эндокринная патология отмечена у 7.5% лиц.

Большинство больных, страдающих туберкулезом легких, по мнению Л.П. Рынко, находятся в состоянии тяжелой интоксикации, истощения функциональных и метаболических резервов. Среди больных туберкулезом, наличие нежелательных побочных реакций на специфическую противотуберкулезную терапию, синдром дыхательной недостаточности часто осложняют течение заболевания и усложняет выбор адекватной лечебной тактики (В.А. Юхимец).

В настоящее время практически отсутствуют лекарственные препараты, воздействующие на механизм транспорта кислорода, обладающие антигипоксической и антиоксидантной активностью, позволяющие нивелировать побочные реакции полихимиотерапии, применяемой у больных туберкулезом.

Туберкулезная интоксикация (А.Е. Дорошенкова, 1990) проявляется слабостью, недомоганием, повышением температуры тела до субфебрильных цифр (15.5% больных). Симптомы поражения бронхов, легких и плевры отмечены у 44.3% больных, из них у 72.0% наблюдался кашель с выделением мокроты, у 46.5% – непостоянные боли в грудной клетке.

В.С. Деркач отмечал осложнения токсического характера (гепатотоксические у 19.2% пациентов). Нейротоксические, ухудшение зрения, аллергические реакции (зуд, кожные высыпания) выявлены у получавших специфическую терапию в 8.3% случаев.

По данным А.Б. Инсанова с соавт. (2003) хронический туберкулез протекает на фоне высокой степени эндогенной интоксикации. Деструкция легочной ткани наблюдается в условиях интенсивного протеолиза, избыточного образования иммунных комплексов, при отсутствии антипротеолитического ингибитора. Фактор интоксикации существенную роль играет и в формировании туберкулинонегативного туберкулеза. По мнению М.С. Беленького (1983) в этой группе больных выявляются запущенные и распространенные формы заболевания (11.0%, против 2.0%); у этих пациентов более высокие показатели интоксикации, СОЭ более 30 мм/час.

Частоту возникновения симптомов интоксикации у больных туберкулезом легких описывает в статье Г.Б. Соколова с соавт. (2002). Туберкулезная интоксикация (повышение температуры тела, изменение гемограммы, дефицит массы тела) среди больных с распространенным лекарственно чувствительным туберкулезом легких наблюдалась у 83-88% больных, а у пациентов, с распространенным лекарственно-резистентным туберкулезом, клинические проявления туберкулезной интоксикации отмечены у 90-92% больных, при ограниченном туберкулезе симптомы интоксикации отмечались у 66-68% пациентов. Следует заметить, что туберкулезная интоксикация сопровождает и локальные процессы, являясь производным от основного заболевания: чем тяжелее основной процесс, тем тяжелее интоксикация.

У детей, при хронической туберкулезной интоксикации, характерными признаками становятся отставание ребенка в развитии, бледность, микрополиадения (6-9 групп лимфатических узлов, от эластической консистенции до «камешков»). Обнаруживаются и морфологические изменения туберкулезного

характера в костном мозгу, лимфатических узлах и паренхиматозных органах. Симптомокомплекс хронической туберкулезной интоксикации у детей впервые был описан А.А. Киселем (дисфункция нервной системы, изменения периферических лимфатических узлов, хронический конъюнктивит, фликтены, снижение аппетита, диспептические явления, отставание роста и массы тела, понижение тургора тканей). Изменяется реакция ребенка на игры: дети быстро устают, стремятся к уединению, нередко рано укладываются спать. Школьники становятся рассеянными.

В.Г. Гончаров (1983) указывает на некоторые особенности водно-солевого обмена у больных с туберкулезом легких на фоне хронической легочной недостаточности. Показано снижение (на -34%) уровня клубочковой фильтрации, обусловившей падение уровня Na^+ и CL^- (соответственно на -28 и на -31%).

Остро прогрессирующее течение туберкулеза обуславливает развитие ряда патогенетических нарушений при этом заболевании. В первую очередь это интоксикационный синдром, проявления которого доминируют в клинической картине заболевания. Интоксикация приводит к тяжелым расстройствам гомеостаза, являясь одной из причин смертности. Эндотоксины, активизируя биологические системы организма, приводят к «метаболической анархии», которая служит причиной полиорганных нарушений.

Критерием оценки тяжести состояния больного, кроме клинической картины, служит, по мнению Э.Э. Кузнецовой (1990) определение уровня «молекул средней молекулярной массы» в крови, в экссудате плевральной полости. Эти вещества, накапливаясь в биологических средах организма (увеличивается их концентрация и токсичность) обладают многообразной биологической активностью, обуславливая наличие эндогенной интоксикации. С улучшением состояния больных и с уменьшением клинических признаков интоксикации концентрация «средних молекул» и их токсичность снижается.

Патогенетическая (адекватная, рациональная) терапия заключается в проведении больным дезинтоксикационных мероприятий, устраняющих напряженность интоксикационного синдрома, мультиорганные нарушения, обусловленные интоксикацией. Кроме этого, дезинтоксикационная терапия способствует быстрому устранению токсико-аллергических реакций со стороны противотуберкулезной полихимиотерапии. Также патогенетически обоснован алгоритм терапии больных препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, нормализующими нарушения метаболизма в органах и тканях больных туберкулезом.

Туберкулезную интоксикацию можно предотвратить соответствующим правильным и длительно проводимым лечением. К настоящему времени накопилось большое количество данных, свидетельствующих об участии свободно-радикальных процессов в патогенезе ряда инфекционных болезней; так в динамике развития туберкулеза легких наблюдается активация свободно-радикального окисления в легочной ткани, плазме крови, при этом интенсивность перекисного окисления липидов зависит от степени выраженности

воспалительного процесса, а избыток продуктов перекисного окисления липидов, являясь токсичным для тканей биологической системы, характеризует патогенез хронических воспалительных заболеваний.

Для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса у человека достаточно введение лишь одного сукцината, который является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке. Биологическое значение проявляется в быстром ресинтезе клетками АТФ и в повышении их антиоксидантной резистентности, а в основе лечебного действия, лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков.

В ранее проведенных исследованиях (1983,1990) была показана эффективность различных препаратов, в состав которых включен сукцинат. Так, О.И. Беляковой (1983) проведены исследования по оценке влияния сукцината натрия на эффективность лечения экспериментального туберкулеза, с применением изониазида и рифампицина, Применение сукцината натрия способствовало нормализации параметров системы специфической реактивности и показателей иммунного ответа у животных уже к третьему месяцу терапии, способствуя повышению эффективности лечения.

Т.А. Сокирко, изучая влияние сукцината натрия, на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени морских свинок, показал нормализацию параметров окислительного фосфорилирования в митохондриях печени.

В.С. Деркач, указывал на выраженное лечебное и профилактическое действие сукцината натрия при побочных реакциях на антибактериальные препараты у больных с туберкулезом легких. Устранение побочных реакций с помощью сукцината натрия, как утверждает автор, возможно без перерыва курса полихимиотерапии.

В.А. Рушак использовал препараты янтарной кислоты (сукцинат натрия, сукцинат калия) у больных подростках с впервые выявленными формами туберкулеза органов дыхания. Длительность терапии колебалась от 2-х до 4-х месяцев. Применение препаратов янтарной кислоты способствовало исчезновению симптомов туберкулезной интоксикации, рассасыванию инфильтратов и заживлению деструктивных изменений в легких, лучшей переносимости полихимиотерапии, а Ж.З. Характер, показал нормализацию изоферментного спектра лактат-малатдегидрогеназ, под воздействием сукцината натрия, у больных туберкулезом и раком легких, в периоде предоперационной подготовки. Послеоперационный период у этих больных протекал гладко, без каких либо осложнений.

В связи с вышеизложенным, целесообразно, и патогенетически оправдано, применение в комплексной терапии туберкулеза легких, на фоне стандартной противотуберкулезной лекарственной терапии препаратов, с антигипоксантным/антиоксидантным эффектом [1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА ДЛЯ ИНФУЗИЙ], который устранил синдром интоксикации и побочные токсические реакции от применения антибактериальных препаратов, а также проведет

коррекцию метаболических нарушений в органах и тканях. Это обеспечит улучшение эффективности стандартной противотуберкулезной лекарственной терапии и качества жизни больных и сведет к минимуму, а в ряде случаев, полному отсутствию побочных эффектов, от проведения базовой терапии антибиотиками.

Реамберин, 1.5% раствор для инфузий, представляет собой сбалансированный полиионный раствор с добавлением смешанной соли N-метиламмония натрия сукцината. Включение соли янтарной кислоты в состав раствора определяет его основополагающие свойства метаболического и энергетического корректора, поскольку окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот для усвоения тканью кислорода (цикл три- и дикарбоновых кислот) [Л.В. Усенко с соавт..2004]. Ионный состав раствора включает – натрий 142 ммоль; калий – 4.0 ммоль; магний – 1.2 ммоль; хлорид – 109.0 ммоль; сукцинат- N-метилглюкаммония – 44.7 ммоль.

Янтарная кислота является метаболитом организма человека и животных, эндогенный уровень которой в плазме крови человека колеблется от 1 до 6 мкг/мл.

Реамберин как субстрат, содержащий N-метиламмония натрия сукцинат, активирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий. Реамберин, в виде 1.5% раствора, является сбалансированным препаратом с осмолярностью приближенной к нормальной осмолярности плазмы крови человека, т.е. изотоническим раствором.

Одним из ведущих синдромов интоксикации является гипоксия. Как известно печень является основным местом метаболизма ксенобиотиков, поэтому становится мишенью токсического действия.

Гепатотропное действие реамберина обусловлено повышением соотношения НАДН⁺/НАД, энергетического обмена в гепатоцитах. Активация сукцинат дегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов нормализует печеночный холестаз и препятствует жировой дистрофии печени и образованию коллагеновой ткани. При поражении печени ксенобиотиками наблюдается стимуляция янтарной кислотой ее метаболизирующей функции с одновременным повышением устойчивости мембран гепатоцитов к радикальному окислению, за счет увеличения концентрации восстановленного глутатиона и усиления устойчивости митохондрий к перекисной деградации, стимулированной ксенобиотиками. Препарат способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется снижением уровня в крови маркерных ферментов поражения ткани печени.

У больных с нарушением пигментного обмена ("механическая желтуха") (у 75% больных) наступает нормализация размеров печени, исчезновение диспептического синдрома (80-90%), холестатического компонента и интоксикационного синдрома. При этом улучшается функциональная активность печени, что подтверждено положительной динамикой внутриклеточных ферментов печени. Уменьшение интоксикационных проявлений наблюдалось к

3-5 дню лечения и отмечено у 80-85% больных. У наркозависимых лиц с проявлениями поражения печени выявлен отчетливый дезинтоксикационный эффект с благоприятным исходом крайне тяжелых состояний (печеночная кома).

К другим фармакологическим эффектам раствора реамберина следует отнести:

- Антиацидотическое действие

Препарат эффективно снижает метаболический ацидоз, что позволяет рекомендовать его, как не имеющее аналогов средство, для предотвращения поражений тканей при накоплении молочной кислоты и снижении внутриклеточного pH.

- Антигипоксическое действие

Базируется на низкой чувствительности системы окисления янтарной кислоты к недостатку кислорода.

- Детоксикационное действие

Связано с энергетической поддержкой системы янтарной кислотой процессов дезинтоксикации и выведения чужеродных веществ. Препарат купирует токсическое действие анестетиков, противосудорожных средств, туберкулостатиков, гормонов, алкоголя, снижает кетоз и уровень сахара при диабете, улучшает показатели микроциркуляции, биоэлектрической активности и внутрисердечной гемодинамики.

Таким образом, реамберин 1.5% раствор для инфузий, относящийся к группе антигипоксантов/антиоксидантов, является эффективным лекарственным средством для коррекции метаболических нарушений, возникающих при различных патологических состояниях. Янтарная кислота относится к субстратным антигипоксантам и ее соль, N - метиламония – натрия сукцинат, является активным соединением, нормализует энергетический обмен, повышая резистентность организма к гипоксии, вызываемой тяжелыми заболеваниями, побочными действиями разного вида лекарств, и в первую очередь, высокотоксичными препаратами, применяемыми в пульмонологии, фтизиатрии, онкологии и других областях клинической медицины.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Реамберин в комплексной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности (методические рекомендации).-Днепропетровск.-2004.
2. Соколова Г.В. Методика применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких //Consilium Medicum.-2002.-№4.
3. Старостенко Е.В. Обоснование дифференцированного использования патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Пульмонология.-2001.-№11.
4. Инсанов А.Б. Оценка степени эндотоксикоза при туберкулезе легких //Материалы 7 съезда фтизиатров России.-2003.
5. Хроническая туберкулезная интоксикация // med.pfu.edu.ru/tub2002/04.
6. Актуальные вопросы фтизиопульмонологии / Тезисы докладов научной конференции.-Киев.-1983.
7. Горбач Л.А., Солонко И.И. Особенности заболевания и качество жизни, больных туберкулезом органов дыхания
//www.msml.minsk.by/bmm/02.2003/7.html.
8. Актуальные вопросы хирургии легких на современном этапе // Тезисы докладов 9 научно-практической конференции по грудной хирургии.-Киев.-1990.
9. Бат Н.М. Создание формуляра противотуберкулезных лекарственных средств в Республике Адыгея // Фармация.-2004.-5.-С.23-27.

Линимент циклоферона

Жидкая мазь, содержащая 5% циклоферона, 0,1% антисептика катапола и 1,2-пропиленгликоль в качестве основы до 100%.

Форма выпуска: 5% линимент во флаконах по 5 мл, упаковки по 5 и 10 флаконов

Фармакологические свойства. Циклоферон эффективен в отношении вирусов герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы и других вирусов, проявляет активное антибактериальное и антихламидийное действие. Показана эффективность линимента циклоферона в комплексной терапии острых и хронических бактериальных инфекций (хламидиозы, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой сферы) в качестве компонента иммунотерапии. Корректирует местный иммунитет при иммунодефицитах различного происхождения, аутоиммунных заболеваниях, восстанавливает нормальную флору. Показывает противовоспалительное и антипролиферативное действие.

Показания к применению. Линимент циклоферона применяется у взрослых при генитальном герпесе, при терапии уретритов и баланопоститов (неспецифической, кандидозной и специфической – гонорейной и трихомонадной – этиологии), в терапии неспецифического бактериального вагинита, бактериального вагиноза, кандидозного вагинита. В ограниченных клинических испытаниях показана эффективность лечения препаратом других инфекций, передающихся половым путем (сифилиса, микоплазмоза), а также розовых угрей, псориаза, пиодермии, онихомикоза и некоторых других кожных болезней.

Способ применения. При генитальном герпесе применяют внутриуретральные (интравагинальные) инстилляции 1 раз в сутки по 5 мл в течение 10-15 дней ежедневно.

При терапии уретритов применяют инстилляцию 5% линимента циклоферона по 5-10 мл (30 мин через 24-48 час, 7-10 инстилляций). Антибиотики подключают после 2-4 инстилляций. Повторный курс – через 10-15 дней. Эффективность препарата в моно- и комбинированной терапии доказана при хламидиозе, уреаплазмозе, гонорейном уретрите, генитальном герпесе и др.

При лечении вагинитов и вагинозов проводят вагинальные инстилляцию линимента циклоферона 5% (5 мл ежедневно в течение 10 дней), возможно сочетание интравагинальных и внутриуретральных инстилляций.

Совместимость. Препарат совместим со всеми лекарственными препаратами, применяемыми при лечении указанных заболеваний (антибиотики, химиопрепараты и др.).

Побочные действия. Хорошо переносится больными. Побочного действия при применении не выявлено.

Разработчик и производитель: НТФФ «Полисан»

Регистрационный номер: № P.05.01.03151 от 25.05.01