**Методические рекомендации Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 27.07.1998 N 43-9804 "Применение рифампицина для постэкспозиционного комплексного лечения бешенства"**

СОГЛАСОВАНО УТВЕРЖДЕНО

Начальник отдела Заместитель Министра

науки и внедрения здравоохранения РБ, Главный

Минздрава государственный санитарный

Республики Беларусь врач Республики Беларусь

Н.И.Доста В.П.Филонов

22.07.1998 27.07.1998 N 43-9804

 **1. ВВЕДЕНИЕ**

Бешенство - острая нейровирусная инфекция с летальным исходом. Природно-очаговый характер инфекции представляет постоянную угрозу здоровью населения. Ведущим источником инфекции среди диких животных являются волки, лисицы, енотовидные собаки, летучие мыши, а среди домашних животных - собаки и кошки [12, 13, 14, 15]. Ежегодно в республике за антирабической помощью обращается свыше 22 тысяч лиц, пострадавших от укусов домашними и дикими животными, из них более 20% нуждаются в профилактических прививках.

В последние годы в республике отмечено резкое ухудшение эпизоотической обстановки, что связано с ростом численности диких (в зоне отселения после аварии на ЧАЭС) и бездомных домашних животных. Растет заболеваемость бешенством среди животных: если в 1995 г. зарегистрировано 14 случаев бешенства, то в 1996 г. - 100 случаев, а в 1997 г. - 147 случаев, т.е. заболеваемость возросла более чем в 10 раз.

Разработанная Луи Пастером антирабическая вакцина вот уже почти 115 лет спасает жизнь миллионам людей во всем мире. Однако, несмотря на постоянное усовершенствование вакцин, они не всегда эффективны, так как применяются не для профилактики, а для превентивного лечения гидрофобии в инкубационном периоде, когда вирус уже проник в организм в результате укусов больными бешенством животными. Неудачи вакцинации зависят от многих причин и в первую очередь - от массивной дозы вируса, введенной больным животным, локализации укусов и их множественности. Они могут быть связаны с запоздалым началом вакцинации, слабой активностью вакцины, антигенными различиями между инфицирующим и вакцинным штаммами вирусов. Следует иметь в виду, что при тяжелых укусах, сопровождающихся глубокими повреждениями лица, шеи, рук, а также попаданием массивной дозы вируса, наблюдается сокращение инкубационного периода, и у пострадавших не успевает сформироваться поствакцинальный иммунитет.

При заражении вирусом бешенства особенно важную роль играет состояние иммунной системы организма пострадавшего, которая должна адекватно реагировать на введение чужеродного антигена (вируса бешенства) выработкой специфических антител. В настоящее время в условиях резкого ухудшения в республике техногенной и радиационной обстановки иммунитет у населения подвергается отрицательным влияниям. На фоне развития вторичных иммунодефицитов в связи с ухудшающейся экологической обстановкой отмечается рост поствакцинальных осложнений [3]. В 1997 г. в Витебской области имел место летальный случай (ребенок 10 лет, укушенный в ногтевую фалангу первого пальца левой кисти бродячим котом), связанный с применением антирабической вакцины. Зарегистрированы также случаи гибели людей от гидрофобии в процессе или после проведения полного курса вакцинации [10]. По данным А.Г.Кравченко с соавт. [8], при массивном заражении вирусом бешенства даже увеличение кратности введения вакцины до 50 инъекций с предварительным введением большой дозы специфического гамма-глобулина не дает полной гарантии предупреждения летального исхода, так как факторы клеточного и гуморального иммунитета не способны проникать внутрь клеток, где происходит репродукция вируса, и не могут преодолевать гематоэнцефалический барьер. В этих условиях дополнительную роль могут сыграть химиотерапевтические препараты, способные подавлять репродукцию вируса и препятствовать проникновению его в ЦНС [7].

Таким препаратом является рифампицин.

**2. ДАННЫЕ ОБ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И АНТИВИРУСНЫХ СВОЙСТВАХ РИФАМПИЦИНА**

Рифампицин (синонимы: рифадин, рифампин, римактан, бенемицин, тубоцин и др.) - полусинтетический антибиотик, производное рифамицина. Формула: 3(4-Метил-1-пиперазинил-иминометил)-рифамицин SV.

Как антимикробное средство рифампицин активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры, грамположительных (особенно стафилококков) и грамотрицательных кокков (менингококков, гонококков). К нему чувствительны многие неспорообразующие анаэробы.

Как антивирусное средство препарат активно подавляет репликацию вирусов оспы, саркомы Рауса, некоторых штаммов аденовирусов, вируса простого герпеса, а также вируса бешенства [1, 2, 4, 5, 11, 17, 18].

Исследованиями сотрудников Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии установлено, что рифампицин обладает высоким индексом защиты экспериментальных животных, зараженных вирусом бешенства. Показано, что протективный эффект рифампицина зависел от инфицирующей дозы вируса, способа и схемы введения препарата. Рифампицин был активен при применении как по лечебной, так и по лечебно-профилактической схемам при внутримышечном, подкожном и пероральном способах введения. В разных модификациях эксперимента было показано, что препарат обладал выраженным антивирусным действием, подавляя развитие рабической инфекции у лабораторных животных, зараженных летальной дозой вируса: достаточно было ввести инфицированным животным 2 - 5 доз рифампицина один раз в сутки, чтобы выживаемость их по сравнению с контролем возросла на 50 - 83,4%, а средняя продолжительность жизни увеличилась в 1,3 - 2,4 раза. Кроме того, рифампицин проявлял четкое вирулицидное свойство, снижая титр возбудителя в вируссодержащей суспензии после 24-часовой обработки при 4 град. С на 2,5 lg LD50/0,03 мл. Под влиянием рифампицина достоверно снижалась (на 2 - 3 порядка) репродукция вируса и накопление его в ЦНС (мозге).

Особенно эффективен рифампицин в комбинации с антирабическим гамма-глобулином. При высокой заражающей дозе вируса гамма-глобулин как монопрепарат после двукратной инъекции давал защиту только 33,3%, а комбинация гамма-глобулина с рифампицином привела к выживаемости 83,4% белых мышей.

При меньшей инфицирующей дозе (10 ЛД 50) сочетанное применение специфического гамма-глобулина с рифампицином давало 100-процентную защиту.

Следует особо подчеркнуть, что рифампицин не подавляет ответный синтез вируснейтрализующих антител при иммунизации антирабической вакциной [5].

На основании полученных данных о выявлении у рифампицина антивирусных свойств Фармкомитет МЗ СССР разрешил медицинское применение препарата по дополнительным показаниям - в качестве противовирусного средства для протективного комплексного (на фоне активно-пассивной иммунизации) лечения бешенства в инкубационном периоде (протокол N 13 от 22.07.1988 г.).

Впервые рифампицин как антивирусное химиотерапевтическое средство для предупреждения гидрофобии у лиц с тяжелыми укусами бешеными животными был с успехом применен в нашей республике [10]. В 1992 году в двух деревнях Чечерского района Гомельской области больными бешенством волками было жестоко покусано 9 человек (скальпирование, ампутация пальцев рук, множественные раны головы, шеи, лица, предплечий). Всем пострадавшим после введения антирабического гамма-глобулина был назначен рифампицин на фоне иммунизации культуральной вакциной. Пострадавшие в зависимости от тяжести нанесенных волком повреждений получали по 0,45 - 0,6 г рифампицина в сутки в течение 5 - 7 суток. Одна пострадавшая, К., 65 лет (Чечерский район), с чрезвычайно тяжелыми укусами бешеным волком (травматическая ампутация IV - V пальцев левой кисти, частичная ампутация V пальца правой кисти, скальпированный дефект мягких тканей волосистой части головы, сквозные раны преддверия рта, нижней губы, множественные рваные раны шеи, рук, лица), которой по жизненным показаниям было наложено 27 швов, получала рифампицин в суточной дозе 0,6 г в течение 10 дней. После выписки из стационара ей была сделана пластическая операция по пересадке кожи в ожоговом центре г.Гомеля. Спустя 6 лет после покуса чувствует себя удовлетворительно.

В связи с этим приводим аналогичное наблюдение, когда пострадавшая от множественных укусов волка Р., 63 года (Светлогорский район), получила полный курс антирабической вакцины и дважды антирабический гамма-глобулин (45 мл), но без рифампицина. Спустя 4 мес после покусов при попытке проведения пластической операции (скальпированный дефект волосистой части головы) она умерла от гидрофобии.

В республике имеются наблюдения, когда даже при легких укусах применение только антирабических препаратов без рифампицина не спасало пострадавших от смерти. Так, гр. С., 53 года (Брагинский р-н), была укушена кошкой в нижнюю треть голени. Курс антирабических прививок ей был проведен согласно наставлению по применению антирабической вакцины и гамма-глобулина. Однако, несмотря на проведенный правильный курс лечения антирабическими препаратами, женщина скончалась от бешенства через 6 месяцев.

Таким образом, применение рифампицина как антивирусного препарата в комплексе с антирабической вакциной предотвращало развитие гидрофобии у лиц, тяжело покусанных бешеными животными, в то время как в прежние годы в подобных случаях у пострадавших развивалось заболевание, несмотря на своевременное обращение пострадавших за антирабической помощью и полный курс вакцинации (но без рифампицина).

**3. СВЕДЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ РИФАМПИЦИНА, ВЫПУСКАЕМОГО В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Рифампицин представляет собой кристаллический порошок кирпичного или коричнево-красного цвета с белыми вкраплениями. Практически нерастворим в воде, малорастворим в спирте. Препарат чувствителен к свету, кислороду и влаге воздуха. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма и обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержимом каверн, костной ткани. Наибольшая концентрация препарата создается в тканях печени и почек. Выводится из организма главным образом с желчью и мочой [9].

Капсульная форма. Рифампицин выпускается в виде желатиновых капсул по 0,15 г. При приеме внутрь хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2 - 3 часа после приема и медленно понижается в течение 24 часов. Терапевтическая концентрация препарата поддерживается в течение 8 - 12 часов.

Принимают внутрь натощак за 30 минут - 1 час до приема пищи. Суточная доза для взрослых составляет 0,45 г. Лицам с массой тела выше 50 кг суточная доза может быть увеличена до 0,6 - 0,9 г. Для детей старше 3 лет суточная доза составляет 10 мг/кг (но не более 0,45 г в сутки). Суточная доза назначается в один прием, но при плохой переносимости может быть разделена на 2 - 3 приема.

Рифампицин для инъекций. Выпускается в виде пористой массы кирпичного или коричнево-красного цвета, из которой ex tempore готовят прозрачный раствор кирпично-красного цвета. Для приготовления раствора для внутривенного введения 0,15 г препарата растворяют в 2,5 мл воды для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения, полученный раствор смешивают со 125 мл 5-процентного раствора глюкозы. Скорость введения 60 - 80 капель в минуту.

При внутривенном введении суточная доза рифампицина составляет от 0,3 до 0,9 г (максимальная - 1,2 г). Суточную дозу делят на 2 - 3 введения. При внутривенном введении максимальная концентрация в крови наблюдается к концу инфузии. Терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8 - 12 часов, а в отношении высокочувствительных возбудителей - в течение 24 часов. Рекомендуется только для взрослых.

Глюрифор (детская форма рифампицина) представляет собой 21-О-ацетил-5,6,9,17,19,21-гексагидрокси-23-метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[N-(4-метилпиперазиил)формимидоил]-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триенимино)-нафто[2,1-в]фуран-1,11-(2Н)-дион, продуцируемый Nocardia mediterranei или другими родственными организмами.

Выпускается в виде гранул для суспензии в пакетах по 0,05 и 0,10 г. Применяют в виде суспензии за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Перед приемом содержимое пакета (0,05 или 0,10 г) высыпают в чайную или десертную ложку, смешивают с кипяченой водой, не нарушая целостности гранул, и запивают водой. При приеме внутрь максимальная концентрация рифампицина в крови создается через 2 - 2,5 часа и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 8 - 12 часов.

Глюрифор назначают в суточной дозе 10 мг/кг (но не более 0,6 г в сутки) в один прием ежедневно, при плохой переносимости суточную дозу можно разделить на 2 приема. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 20 мг/кг (разделяется на 2 приема).

**4. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ РИФАМПИЦИНА ДЛЯ ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕШЕНСТВА В ИНКУБАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Показанием к проведению постэкспозиционного лечения бешенства является контакт с бешеным или подозрительным на бешенство животным. Это могут быть укусы, ослюнения или царапины, нанесенные любыми животными, раны, полученные при разделке туш, при вскрытии трупов животных, павших от бешенства, или при вскрытии трупов людей, умерших от гидрофобии.

Как было показано выше, назначение рифампицина лицам, покусанным бешеными животными, на фоне активно-пассивной иммунизации предотвращает развитие гидрофобии у пострадавших, тогда как даже полный курс вакцинации в сочетании с антирабическим гамма-глобулином не всегда гарантирует защиту от заболевания и нередко приводит к нейропаралитическим осложнениям или смертельному исходу. Установлено, что совместное применение рифампицина с антирабическим гамма-глобулином усиливает действие последнего. При этом сочетании, во-первых, резко возрастает защитный эффект, а во-вторых, можно ограничить дозу гамма-глобулина, что важно в связи с риском развития сывороточной болезни. Кроме того, введение рифампицина приводит к увеличению инкубационного периода в среднем в 2 раза, что позволяет более эффективно использовать антирабическую вакцину, так как при попадании массивной дозы вируса бешенства инкубационный период, как известно, резко сокращается.

В связи с изложенным рифампицин рекомендуется назначать:

1. при всех тяжелых укусах, нанесенных как дикими, так и домашними животными, подозрительными на бешенство;

2. при всех укусах, царапинах, ослюнении кожных покровов и слизистых явно бешеными или подозрительными на бешенство и неизвестными животными;

3. при ранении предметами, загрязненными слюной или мозгами бешеных животных (вскрытие трупов, разделка туш и пр.);

4. при укусах неизвестными дикими грызунами в местностях, неблагополучных по бешенству;

5. при явном ослюнении слизистых или повреждении кожных покровов больным бешенством человеком;

6. при запоздалом обращении пострадавших за антирабической помощью, если укус был неспровоцирован, а животное убежало или неизвестно.

Во всех перечисленных случаях рифампицин как антивирусное средство рекомендуется применять на фоне активно-пассивной иммунизации. При категорическом отказе от прививок или самовольном прекращении лечения антирабическими вакцинно-сывороточными препаратами - настойчиво рекомендовать применение рифампицина в виде монопрепарата.

В настоящее время в условиях ухудшающейся экологической (техногенной и радиационной) обстановки в Республике Беларусь, когда у населения развиваются вторичные иммунодефициты, рифампицин рекомендуется применять в комплексе с иммуностимулирующими препаратами, так как состояние иммунной системы играет решающее значение в защите организма от инфекций.

Антирабическую помощь населению должны оказывать все больничные, амбулаторно-поликлинические учреждения и ФАПы. При обращении лиц, укушенных, оцарапанных, ослюненных любыми животными, а также лиц, пострадавших при разделке туш, при вскрытии трупов животных, павших от бешенства, или при вскрытии трупов людей, умерших от бешенства, пострадавшим необходимо оказать первую медицинскую помощь, т.е. обильно промыть раны, царапины, ссадины, места ослюнения струей воды с мылом, провести антивирусную обработку раны, обработать края раны йодной настойкой, наложить стерильную антисептическую повязку. Затем пострадавшего следует направить в травматологический пункт (кабинет), а при его отсутствии - в хирургический кабинет для назначения соответствующего антирабического лечения. Следует немедленно давать оперативные сообщения (телефонограммы и др.) о всех случаях обращения за антирабической помощью в центры гигиены и эпидемиологии, в районе которых находится данное учреждение. Центры гигиены и эпидемиологии на основании полученных экстренных извещений об инфекционном заболевании проводят эпидемиологическое обследование каждого случая с целью выявления всех лиц, нуждающихся в антирабической помощи, и направления их в травматологический пункт или хирургический кабинет. Ответственными за организацию и проведение мероприятий по профилактике бешенства являются врач-эпидемиолог и помощник эпидемиолога.

Санитарно-эпидемиологические учреждения обязаны обеспечить контроль за первичной явкой пострадавшего для назначения и прохождения курса специфического лечения, проведением назначенного курса, госпитализацией всех пострадавших, которым она показана; полнотой учета, правильностью и своевременностью извещения Республиканского центра гигиены и эпидемиологии о каждом пострадавшем; доставкой животного, нанесшего повреждение, в ветеринарное лечебное учреждение для осмотра и карантинирования его в течение 10 дней.

**5. СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ**

Схема применения рифампицина зависит от тяжести повреждений, нанесенных бешеными животными.

Легкие повреждения. К ним относятся: ослюнение внешне не поврежденных кожных покровов, одиночная поверхностная царапина, осаднение плеча, предплечья, нижних конечностей или туловища, нанесенные домашними животными. В подобных случаях лечение не назначается, но осуществляется контроль за животным не менее 10 дней. В случае если животное заболело, погибло или исчезло, рекомендуется назначать рифампицин в дозе 0,45 г в сутки в течение 5 дней. Детям рекомендуется назначать глюрифор в суточной дозе 10 мг/кг в 1 - 2 приема в течение 5 дней.

Повреждения средней тяжести - ослюнение внешне не поврежденных слизистых, обильное ослюнение (облизывание) неповрежденных пальцев и кистей рук, поверхностные одиночные укусы плеча, предплечья, нижних конечностей, туловища, нанесенные домашними животными. При повреждениях средней тяжести рифампицин принимают внутрь натощак за 30 мин - 1 час до еды. Средняя суточная доза для взрослых составляет 0,45 г. При повышенной массе тела доза может быть увеличена до 0,6 г. Для детей средняя суточная доза составляет 8 - 10 мг/кг (но не более 0,45 г в сутки). Суточную дозу рекомендуется распределять на 2 - 3 приема. Продолжительность лечения - 5 - 7 дней.

Тяжелые повреждения. Тяжелыми считаются любые укусы, особенно множественные, глубокие повреждения лица, головы, шеи, кистей, пальцев и других частей тела, повреждения слизистых, нанесенные домашними животными, а также любые ранения, в том числе царапины, нанесенные дикими животными, включая летучих мышей. При тяжелых повреждениях рекомендуется внутривенное введение рифампицина в течение 1 - 2 дней с последующим переходом на пероральное применение препарата. При внутривенном введении суточная доза рифампицина составляет от 0,3 до 0,9 г (максимальная - 1,2 г), а при пероральном применении следует назначать 0,9 г препарата (выше обычной суточной дозы в 2 раза). Для постэкспозиционного превентивного лечения бешенства назначают рифампицин на фоне активно-пассивной иммунизации антирабическими препаратами. Для детей средняя суточная доза глюрифора составляет 10 мг/кг, в тяжелых случаях - 20 мг/кг.

Суточную дозу рекомендуется распределять на 2 - 3 приема. Продолжительность лечения - 7 дней, в тяжелых случаях - до 10 дней.

**6. ПРИМЕНЕНИЕ РИФАМПИЦИНА ДЛЯ ОБРАБОТКИ РАН**

Известно, что бешенство - не только нейровирусная, но и раневая инфекция. В приступе бешенства животные наносят человеку множественные укушенные и рваные раны, иногда обширные, которые обильно инфицируются вирусом бешенства, микрофлорой слюны животного. Заживление таких ран происходит медленно, почти всегда раневой процесс осложняется бактериальным загрязнением (не исключается и инфицирование возбудителем столбняка), нагноением ран. С эпидемической точки зрения рана, нанесенная бешеным животным, является мощным резервуаром вируса: во-первых, вирус бешенства находится в месте инфицирования до 18 - 24 часов, где интенсивно размножается и поступает в организм во все возрастающих количествах со скоростью 2 - 4 мм в час [6]; во-вторых, слюна животных является адъювантом для вируса и создает своеобразное "депо" возбудителя, из которого последний долго поступает в ЦНС. Именно поэтому особенно важно удалить вирус с места инфицирования или нейтрализовать его с помощью антивирусного вещества, способного подавлять размножение вируса в воротах инфекции.

Согласно рекомендациям ВОЗ для удаления вируса с места инфицирования необходимо немедленно промыть раны струей воды с мягким мылом, затем обработать края раны 70-процентным спиртом или водным раствором йода, после чего рекомендуется применять антирабический иммуноглобулин с тщательной инстилляцией вглубь раны или инфильтрацией вокруг раны. Рекомендуется отсрочка наложения шва раны. При необходимости больным назначают антибиотики для предупреждения бактериального инфицирования [7].

В связи с тем что в Республике Беларусь антирабический иммуно-глобулин не производится, а стоимость его очень высокая (1350 долларов США за 1 литр), для обработки ран рекомендуется применять рифампицин.

Применение рифампицина для локального применения стало возможным в связи с разработкой в нашей республике (АО "Белмедпрепараты") растворимой формы рифампицина.

Рифампицин (растворимая форма) можно использовать для обработки ран разной степени загрязнения, так как он будет подавлять не только репродукцию вируса бешенства, но и бактериальную флору слюны и другую микрофлору, попавшую в раны с шерсти животного или с землей при нанесении царапин лапами. В этих случаях предпочтительно применение рифампицина, так как антирабический гамма-глобулин обладает только специфическим антивирусным действием.

Методика обработки. При неглубоких повреждениях, царапинах рекомендуется обильно обмыть раны водой с мылом, затем обработать раствором рифампицина для инъекций, который разводится в 5 - 10 мл стерильного физраствора. Края раны обработать йодной настойкой, не иссекая и не зашивая, после чего наложить стерильную повязку или пленку с линкомицином. Последняя представляет собой биорастворимое трикотажное полотно, пропитанное линкомицином, она обладает выраженным гемостатическим и местным антимикробным и антивирусным действием. Под влиянием линкомицина происходит подавление грамположительных микробов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, палочки дифтерии), некоторых анаэробов, в том числе возбудителей газовой гангрены и столбняка, а также вируса бешенства [1, 2]. Пленка с линкомицином выпускается Борисовским заводом медпрепаратов, одобрена Фармкомитетом МЗ РБ 19 сентября 1995 г. и рекомендована для местного применения в хирургической практике. Пленка эффективна для остановки паренхиматозных и капиллярных кровотечений, кровотечений из костей и мышц. Она не оказывает местного раздражающего действия, усиливает регенерационные процессы в месте применения.

Антимикробные свойства пленки сохраняются в анаэробных условиях.

Обширные раны, требующие хирургических вмешательств, рекомендуется обрабатывать следующим образом: под общей или местной анестезией произвести обильный туалет раны пеносодержащим 4-процентным раствором хлоргексидина глюконата - дезинфицирующим и антисептическим средством, обладающим выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов. Для обработки ран хлоргексидин разводится в отношении 1:2 физиологическим раствором или раствором фурацилина. Продолжительность обработки - 3 минуты с одновременной вакуумной аспирацией аспирационным аппаратом. Визуально нежизнеспособные мягкие ткани иссекаются. Рана обильно промывается физиологическим раствором, куда можно добавить раствор рифампицина, затем вакуумируется. Производится тщательный гемостаз, первичный шов раны. В подкожную клетчатку вводится несколько микроирригаторов для введения антибиотиков во время перевязок. При таком методе хирургической обработки скальпированных и рваных ран, примененном в ЦРБ г.Жлобина врачом-хирургом А.С.Чудным [16], раны заживают первичным натяжением, послеоперационный период протекает без осложнений, швы снимаются через 6 - 7 суток.

В послеоперационный период для предупреждения осложнений рекомендуется назначать рифампицин по 0,4 - 0,6 г в день в течение 5 - 7 дней, в тяжелых случаях - от 0,9 до 1,2 г в сутки в течение 10 дней.

**7. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ**

В связи с коротким курсом применения рифампицина (5 - 10 дней) побочных явлений обычно не наблюдается. У ослабленных лиц возможны диспептические явления (тошнота, рвота, понос), которые обычно проходят самостоятельно через 2 - 3 дня без отмены препарата, возможны легкие аллергические реакции.

Препарат имеет яркий коричнево-красный цвет. Он окрашивает (особенно в начале лечения) мочу, мокроту, слезную жидкость в красноватый цвет.

При быстром внутривенном введении рифампицина у больных возможно снижение артериального давления, вследствие чего внутривенную инфузию препарата следует проводить под контролем артериального давления во время введения препарата.

**8. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Применение рифампицина противопоказано при повышенной чувствительности к препарату, желтухе (в том числе механической), заболеваниях печени и почек, сопровождающихся нарушением их функции, при беременности, для грудных детей. Внутривенное введение противопоказано при легочно-сердечной недостаточности 2 - 3 степени, флебитах.

**9. ЛИТЕРАТУРА**

1. Вотяков В.И., Мишаева Н.П., Зубович И.К. Антивирусная химиотерапия в системе постэкспозиционного предупреждения бешенства // Здравоохранение.- 1996. - N 8. - С. 33 - 35.

2. Вотяков В.И., Мишаева Н.П., Грачев Ю.А., Зубович И.К. Проблемы клинико-вирусологической диагностики, патогенеза и постэкспозиционной профилактики бешенства // Медицинские новости. - 1997. - N 2. - C. 12 - 22.

3. Грачев Ю.А., Жуковский В.Г. Заболеваемость бешенством в постчернобыльский период, перспективы лечения и совершенствование антирабической службы в Беларуси // Постэкспозиционная профилактика бешенства в Республике Беларусь. - Минск, 1998. - С. 107 - 115.

4. Зубович И.К., Вотяков В.И., Мишаева Н.П. и др. Защитное действие рифампицина при экспериментальной рабической инфекции белых мышей // Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - Т. 34. - N 2. - C. 123 - 125.

5. Зубович И.К., Мишаева Н.П., Вотяков В.И. О повышении эффективности иммунотерапии бешенства с помощью рифампицина в эксперименте // Антибиотики и химиотерапия. - 1991. - T. 36. - N 10. - C. 31 - 33.

6. Ковалев Н.А. Скорость проникновения вируса бешенства в ЦНС и значение места инфицирования в развитии заболевания // Ветеринарная наука - производству. - Минск, 1975. - Т. 13. - С. 25 - 29.

7. Комитет экспертов ВОЗ по бешенству. Восьмой доклад. - Женева, 1994. - 118 с.

8. Кравченко А.Г., Романова Л.Н., Мовсесянц А.А. и др. Принцип специфической профилактики и лечения гидрофобии // Современные проблемы зоонозных инфекций. - М., - 1981. - С. 221 - 222.

9. Машковский М.Д. - Лекарственные средства. М., Медицина, 1993. - Т. 2. - С. 379 - 381.

10. Нехай М.Р. Первые успехи применения рифампицина для превентивного комплексного лечения бешенства в инкубационном периоде у лиц с тяжелыми волчьими и лисьими укусами // Материалы междунар. науч. конф., посвященной 5-летию образования Гомельского госуд. медицинского ин-та. - Гомель, 1995. - С. 253 - 256.

11. Самойлова Т.И., Мишаева Н.П., Згировская А.А. и др. Изучение антивирусных свойств антибиотиков и готовых лекарственных форм // Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций. Особо опасные и медленные инфекции. - Минск, 1985. - С. 75.

12. Селимов М.А. Бешенство. - М., Медицина, 1978. - 335 с.

13. Таршис М.С., Ковалев Н.А., Кузнецов П.П. Бешенство животных. Минск: Ураджай. - 1990. - 172 с.

14. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика бешенства. - М., 1985. - 286 с.

15. Черкасский Б.Л., Кноп А.Г., Ведерников В.А. Эпидемиология и эпизоотология бешенства на территории бывшего СССР // ЖМЭИ, 1995. - С. 21 - 26.

16. Чудный А.С. Метод обработки обширных скальпированных ран вакуумной аспирацией / Постэкспозиционная профилактика бешенства в Республике Беларусь. - Минск, 1998. - С. 234 - 235.

17. Шнейдер М.А., Чижов Н.П. Противовирусное действие антибиотиков // Вопросы вирусологии. - 1986, - N 1. - С. 1190 - 1191.

18. Sodja I. Экспериментальная химиотерапия бешенства. Предварительные результаты // Acta virol. - 1986. - V. 30 - P. 63 - 68.

 УТВЕРЖДАЮ

 Руководитель учреждения, в котором

 произведено внедрение \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 "\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 19\_\_ г.

 АКТ О ВНЕДРЕНИИ

 1. Наименование предложения для внедрения: Применение

рифампицина для предупреждения развития гидрофобии у лиц, покусанных

бешеными животными.

 2. Кем предложен, адрес исполнителя: г.Минск, ул. К.Цеткин, 4,

БелНИИЭМ.

 3. Составители: д.б.н. Мишаева Н.П., академик НАН РБ и РАМН

Вотяков В.И., Зубович И.К., Нехай М.Р.

 4. Источник информации - Методические рекомендации.

 5. Где и когда внедрено \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 6. Результаты применения метода за период с \_\_\_ по \_\_\_

 7. Эффективность \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 8. Замечания, предложения \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Дата "\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 199\_ г.

 Подпись ответственных за внедрение: