Противотуберкулёзные средства

Туберкулёз

(От латинского - tuberculum - бугорок). Хроническая инфекционная болезнь, называемая Mycobacterium tuberculosis (палочка Коха) характеризующаяся образованием гранулем в поражённых органах, развитием гиперчувствительности замедленного типа и преимущественным поражением лёгких. Бактериальная природа туберкулёза установлена Р.Кохом в 1882 г. Распространён повсеместно и является социальной проблемой.

На территории РФ в последние годы происходит рост заболеваемости. За последние 10 лет основные его эпидемиологические показатели возросли более чем в два раза и стали самыми высокими в Европе. В среднем по России за 2000 г. заболеваемость туберкулёзом достигла 90,4 на 100 тыс., а смертность - 20,4 на 100 тыс. населения. В отдельных регионах заболеваемость детей туберкулёзом превышает средний по России уровень в 50 раз.

Причины

. Социально - экономические потрясения в результате распада СССР (обнищание населения, массовая безработица, военные конфликты)

. Миграция населения (В Россию хлынул поток беженцев из так называемых «горячих точек», из бывших республик Закавказья и Средней Азии, где туберкулёз был весьма распространён).

. Распространённость и плохое лечение туберкулёза в местах заключения, где отмечаются наиболее тяжёлые формы этого заболевания.

. Невысокий уровень санитарной культуры и уклонение некоторой части больных от систематического лечения. ( Такие лица, обычно страдавшие и алкоголизмом, предпочитали пользоваться немалыми льготами, закреплёнными за больными туберкулёзом, и были мало заинтересованы в полном его излечении.)

Эпидемия туберкулёза никогда не прекращалась и в большинстве развивающихся стран мира, но в последние годы тревога по поводу её нарастания возникла и в промышленно развитых странах.

Заболевание в нашей стране изменилось также качественно. Увеличилась частота прогрессирующих форм туберкулёза среди впервые заболевших, выявление у них лекарственноустойчивых штаммов микобактерий.

Эпидемиология и патогенез туберкулёза

Передача инфекции от больного человека к здоровому происходит аэрогенным путём (воздушно - капельным и воздушно - пылевым), но возможен алиментарный и весьма редко контактный, через повреждённую кожу или слизистые оболочки. При аэрогенном пути заражения возбудитель попадает по воздухоносным путям в альвеолы, затем в регионарные лимфатические узлы.

Заражение туберкулёзом происходит обычно в детском возрасте, в большинстве случаев протекает бессимптомно и заканчивается самоизлечением. При попадании микобактерий в альвеолы формируется первичный очаг воспаления - очаг Гона, чаще в правом лёгком, откуда микобактерии попадают в лимфатические узлы, где также возникает воспалительный процесс, и в кровоток.

Лимфоциты окружают очаг воспаления, в центре его может появляться кавеозный некроз, который в дальнейшем часто кальцифицируется. Первичный очаг и воспаление региональных лимфатических узлов называется первичным комплексом. В инкапсулированном первичном очаге могут сохранятся микобактерии (L - формы - микобактерии без клеточной стенки, сохраняющие способность к размножению.)

У таких лиц развивается приобретённый иммунитет. Сохранение в остаточных очагах «спящих» микобактерий с одной стороны поддерживает приобретённый иммунитет, с другой - возможна реактивация туберкулёзного процесса вследствие перехода изменённых форм возбудителя туберкулёза в бактериальную форму и их размножения, при этом развивается вторичный туберкулёз.

Причина реактивации - снижение иммунитета в результате: плохого питания (недостаточности белков и витаминов), стрессов, приёма препаратов снижающих иммунитет, вредных привычек, сопутствующих заболеваний (ВИЧ). Возможен и другой путь развития вторичного туберкулёза - экзогенный, связанный с новым, повторным заражением микобактериями туберкулёза (суперинфекцией). Для этого помимо массивной повторной суперинфекции также необходима совокупность ряда факторов, снижающих иммунитет.

Клиническая картина

Складывается из общих симптомов и симптомов, обусловленных локализацией и характером местного процесса. Общие симптомы - длительная лихорадка, потливость в ночное время, слабость, утомляемость, потеря массы тела. Чаще всего отмечается туберкулёз лёгких, при котором наблюдается кашель, сухой или продуктивный, кровохарканье, лёгочные кровотечения.

Помимо лёгочного туберкулёза, наблюдается туберкулёз плевры, перикарда, брюшины, бронхов и гортани, лимфатических узлов, костей и суставов, мочеполовых органов, глаз, толстой кишки, кожи, надпочечников. Наиболее опасны милиарный туберкулёз и туберкулёзный менингит.

Трудности медикаментозного лечения туберкулёза

. Микобактерии туберкулёза кислотоустойчивы т.к. их клеточная стенка содержит много липидов. Большинство пр./микробных препаратов на неё не действует.

. Кроме того возбудитель существует в 3-х популяциях: внеклеточная, быстрорастущая в кислой среде (больше в острой фазе); внутриклеточная (в макрофагах), медленнорастущая в щелочной среде (характерна для хронических форм); медленнорастущая в щелочной среде (характерна для казеозных очагов). Большинство препаратов не обладает действием на все 3 популяции.

. Очаги воспаления плохо снабжаются кровью в результате в них плохо поступают лек. препараты.

. Микобактерии могут приспосабливаться к неблагоприятным условиям, в т.ч. к действию лек.препаратов.

Противотуберкулёзные препараты

. группа - наиболее эффективные противотуберкулёзные препараты (рифампицин, изониазид). группа - препараты средней эффективности (стрептомицин, канамицин, амикацин, флоримицин, пиразинамид, этамбутол, протионамид, группа фторхинолонов). группа - наименее эффективные - ПАСК.

По клинической классификации все препараты делятся на:

· Основные(1 ряда) - группа ГИНК, рифампицин, рифабутин, стрептомицин, пиразинамид, этпмбутол.

· Резервные (2 ряда) - канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, протионамид, уиклосерин, ПАСК, группа фторхинолонов.

По происхождению и по химической структуре препараты делятся на:

v антибиотики (Рифампицин, рифабутин, стрептомицин, циклосерин, канамицин, амикацин, капреомицин, виомицин)

v синтетические вещества (изониазид, и др.производные ГИНК, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, ПАСК).

1.ГИНК - гидразиды изоникотиновой к-ты

ИЗОНИАЗИД

Фармакологическое действие:

Противотуберкулёзное средство I ряда. Оказывает бактерицидное действие. Изониазид активен в отношении вне- и внутриклеточных Mycobacterium tubercuculosis, прежде всего в отношении активно делящихся. Точный механизм его действия неизвестен. Предполагается, что он связан с подавлением синтеза миколиевых кислот, входящих в состав клеточной стенки микобактерий.

Фармакокинетика:

После приёма внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. При приёме с пищей всасывание и биодоступность снижается. Широко распределяется во всех тканях и жидкость организма. Связывание с белками плазмы очень низкое (0-10%). Метоболизируется в печени путём ацетилирования (+гидролиз и окисление). Скорость инактивации препарата различна у разных больных. Различают «слабых» и «сильных» инактиваторов. Вторым нужны большие дозы. Препарат выводится с мочой, небольшое количество - с калом. Изониазид проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Показания:

Лечение всех форм активного туберкулёза, в т.ч. туберкулёзного менингита (в составе комбинированной терапии). Профилактика туберкулёза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулёзом; у лиц с положительной кожной реакцией (более 5 мм) на туберкулин. Дозу и длительность лечения устанавливают индивидуально, в зависимости от характера и формы заболевания. Вводят внутрь, в/м, внутрикавернозно. Ингаляционно по схеме.

Побочное действие:

— Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; редко - психоз, эйфория, нарушение сна, периферические невриты, которые связаны с тем, что препарат связывает пиридоксальфосфат и вызывает дефицит вит.В6. Для профилактики одновременно с изониазидом назначают вит .В6.

— Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота

— Аллергия

— очень редко - гинекомастия у мужчин, меноррагии у женщин.

Противопоказания:

§ Эпилепсия

§ судорожные припадки и полиомиелит в анамнезе

§ нарушение функции печени и/или почек

§ атеросклероз.

2.Антибиотики

РИФАМПИЦИН

Фармакологическое действие:

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы рифампицина. Оказывает бактерицидное действие. Подавляет синтез РНК бактерий, ингибируя ДНК-зависимую РНК - полимеразу возбудителя. Высокоактивен, является противотуберкулёзным препаратом I ряда. Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрёстной устойчивости к другим противотуберкулёзным средствам (за исключением остальных рифампицинов) не отмечено.

Фармакокинетика:

После приёма внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Распределяется в большинстве тканей и жидкостях организма. Проникает через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы высокое (89%). Метаболизируется в печени. Т½ составляет 3-5 ч. Выводится с желчью, калом и мочой, выделяется с грудным молоком и другими секретами, окрашивая их в красно-коричневый цвет. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Показания:

Туберкулёз (в т.ч.туберкулёзный менингит) в составе комбинированной терапии.

Побочное действие:

Ш Возникает не часто:

Ш диспепсические нарушения

Ш нарушения со стороны крови

Ш аллергические реакции

Ш редко - нарушения функции печени и почек.

Противопоказания:

§ Заболевания печени

§ выраженные нарушения функции почек

§ повышенная чувствительность к рифампицину или другим рифампицинам.

РИФАБУТИН

Фармакологическое действие:

Полусинтетический антибиотик группы рифампицина. Обладает аналогичными и свойствами и механизмом действия.

Показания:

Туберкулёз (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к рифабутину и другим рифампицинам.

. Аминогликозиды

СТРЕПТОМИЦИН (I ряд)

КАНАМИЦИН (II ряд)

АМИКАЦИН

Не всасываются в ЖКТ (вводятся только в/м);

Резистентность развивается быстро;

Побочное действие:

ототоксичность

нефротоксичность

сыпи и т.д.

Суточную дозу назначают однократно, чтобы снизить вероятность побочного действия.

ВИОМИЦИН (ФЛОРИМИЦИН)

Антибиотик, являющийся продуктом жизнедеятельности лучистых грибов Streptomyces floridae или других родственных организмов. Оказывает бактериостатическое действие на Mycobacterium tuberculosis; активен также в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Показания:

В качестве средства II ряда для лечения туберкулёза различных форм и локализаций. Хронический деструктивный туберкулёз у детей при неэффективности других средств.

Побочное действие:

Со стороны ЦНС: токсическое действие на слуховой нерв, головная боль

Прочие: аллергические реакции, протеинурия.

КАПРЕОМИЦИН

Фармакологическое действие:

Антибиотик полипептид, выделенный из Streptomyces capreolus. Оказывfет бактериостатическое действие на различные штаммы Mycobacterium tuberculosis. Наблюдается перекрёстная резистентность между капреомицином и виомицином, канамицином.

Показания:

Лечение лёгочных форм туберкулёза, вызванных чувствительными к капреомицину микобактреиями при неэффективности или неперносимости противотуберкулёзных препаратов I ряда. Вводят в/м в соответствии со схемой.

Побочное действие:

Возможно:

v нефротоксическое и ототоксическое действие

v нарушение кроветворения

v при комбинированной терапии возможны нарушения функций печени

v аллергические реакции

v боль в месте инъекции

v уплотнение

v чрезмерная кровоточивость и «холодные» абсцессы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к капреомицину.

ЦИКЛОСЕРИН

Фармакологическое действие:

Действует бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации в очаге инфекции и чувствительности микроорганизмов. Является аналогом аминокислоты D - аланина. Конкурентно угнетает активность ферментов, включающих D - аланин в пентапептид, необходимый для построения клеточной стенки бактерий.

Показания:

Туберкулёз (в составе комбинированной терапии), препарат резерва. Применяется внутрь.

Побочное действие:

· Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, чувство тревоги, спутанность сознания, депрессия, затруднённая речь, кошмарные сновидения, мышечные подёргивания, тремор, двигательное беспокойство, периферическая невропатия, судорожные припадки

· Аллергические реакции: кожная сыпь

Нарушения проходят после отмены препарата. Для профилактики побочных явлений применяют пиридоксин, глутаминовую к-ту, АТФ.

Противопоказания:

— Депрессия

— Психоз

— Алкоголизм

— нарушение функции почек

— эпилепсия

— органические заболевания ЦНС

— судорожные припадки в анамнезе

— беременность

— повышенная чувствительность к циклосерину.

— Циклосерин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания

В период лечения не допускать употребления алкоголя, т.к.увеличивается риск возникновения судорожных припадков.

4. Прочие синтетические препараты

ЭТАМБУТОЛ

Фармакологическое действие:

Противотуберкулёзное средство II ряда. Оказывает бактериостатическое действие только на Mycobacterium tuberculosis, включая штаммы, устойчивые к другим противотуберкулёзным средствам. Механизм действия точно не установлен. По-видимому, этамбутол, проникая в микобактерии, нарушает синтез РНК. Активен только в отношении интенсивно делящихся бактерий. Устойчивость Mycobacterium tuberculosis к этамбутолу развивается относительно медленно. Этамбутол распределяется в большинстве тканей, включая лёгкие, почки, эритроциты. Проникает в спиномозговую жидкость при воспалённых мозговых оболочках.

Показания:

Все формы лёгочного и внелёгочного туберкулёза (в составе комбинированной терапии). Принимают внутрь 1 р/сут, или 2-3 раза в неделю.

Побочное действие:

§ Со стороны нервной системы: головокружение, депрессия, невриты, нарушения цветового восприятия (в основном зелёного и красного цвета), уменьшение центральных и периферических полей зрения

§ Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, потеря аппетита

§ Прочие: артрит, кожная сыпь.

Противопоказания:

Заболевания глаз

Беременность

нарушения функции почек

детский возраст до 13 лет

повышенная чувствительность к этамбутолу.

ЭТИОНАМИД

Фармакологическое действие:

Противотуберкулёзное средство II ряда. Механизм действия точно неизвестен. По-видимому, этионамид подавляет синтез белков микобактерий. Оказывает бактериостатическое действие на Mycobacterium tuberculosis. Усиливает фагоцитоз в очаге туберкулёзного воспаления, что способствует его рассасыванию. В процессе лечения туберкулостатическая активность этионамида снижается.

Показания:

Туберкулёз лёгких (в случае непереносимости или неэффективности других противотуберкулёзных препаратов).

Побочное действие:

v Стоматит

v металлический вкус во рту

v тошнота

v рвота

v диарея

v боли в эпигастрии

v нарушения функции печени

v анорексия

v реже со стороны нервной системы; ортостатическая гипотензия, гипогликемия, гипотиреоз, аллергия.

Противопоказания:

Сахарный диабет

тяжёлые нарушения функции печени

детский возраст до 14 лет

беременность

повышенная чувствительность к этионамиду.

ПРОТИОНАМИД

Фармакологическое действие:

Противотуберкулёзное средство II ряда, по химической структуре и свойствам близок к этиоонамиду. Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрёстная резистентность. Применяется внутрь. При одновременном применении и изониазидом повышается уровень протионамида в плазме крови. Переносится лучше чем этионамид.

Противопоказания:

· Заболевания ЖКТ, в т.ч.печени

· беременность.

ПИРАЗИНАМИД

Фармакологическое действие:

Синтетическое противотуберкулёзное средство II ряда. Механизм точно неизвестен. Активность не высокая. Оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от его концентрации и чувствительности микроорганизма. Хорошо проникает в очаги туберкулёзного поражения. Накапливается в кислой среде. Распространяется во многие ткани, проникает через плацентарный барьер и ГЭБ.

Показания:

Туберкулёз (в составе комбинированной терапии). Внутрь взрослым и детям по 1 раз/сут или 2-3 раза в неделю.

Побочное действие:

Нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея; аллергические реакции; гиперурикемия, обострение подагры; редко - фотосенсибилизация.

Противопоказания:

Нарушения функции печени, повышенная чувствительность к пиразинамиду. При монотерапии к пиразинамиду быстро развивается устойчивость микобактерий, в связи с чем пиразинамид обычно применяют в сочетании с другими противотуберкулёзными препаратами.

•ПАСК - парааминосалициловая кислота

•ПАСК - парааминосалициловая кислота

Фармакологическое действие:

Проявляет активность только в отношении Mycobacterium tuberculosis. Эффект бактериостатический. Механизм действия. связан с конкуренцией с ПАБК. По сравнению с другими противотуберкулёзными средствами оказывает более слабое действие. При применении в качестве монотерапии к аминосалициловой кислоте быстро развивается устойчивость.

•ПАСК - парааминосалициловая кислота

Показания:

Лечение туберкулёза при отсутствии возможности применения других более сильных средств, в комбинации с другими пр/туб.средствами. Применяют внутрь 2-3 раза/сут.в больших дозах.

•ПАСК - парааминосалициловая кислота

Побочное действие:

Возможно: тошнота, рвота, диарея, гипокалиемия. Редко: кожные реакции, лихорадка, артралгия, нарушения со стороны крови, желтуха, энцефалит, почечная недостаточность. В единичных случаях: психозы. При длительном применении в высоких дозах: гипотиреоз, зоб.

•ПАСК - парааминосалициловая кислота

Противопоказания:

Заболевания печени и почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, эпилепсия, беременность, повышенная чувствительность к ПАСК.

4. Фторхинолоны

Препараты широкого спектра действия. Обладают сильным бактерицидным действием на микобактерии. Активны при туберкулёзе, вызванном полирезистентными штаммами микобактерий, но устойчивость к этой группе развивается быстро. Назначают короткими курсами (2 недели). Спустя некоторое время курс можно повторить. Являются препаратами 2-го ряда. Чаще всего назначают

ЛОМЕФЛОКАЦИН.

5. Комбинированные препараты

РИФИНАГ (ТИБИНЕКС) - ИЗОНИАЗИД + РИФАМПИЦИН - таб.obd.;

ФТИЗОЭТАМ - ИЗОНИАЗИД + ЭТАМБУТОЛ;

ЗУКОКС (РИФАТЕР) РИФАМПИЦИН + ИЗОНИАЗИД + ПИРПЗИНАМИД;

МАЙРИН - РИФАМПИЦИН + ИЗОНИАЗИД + ЭТАМБУТОЛ - таб. obd.;

РИФАКОМБ - РИФАМПИЦИН + ИЗОНИАЗИД + ПИРИДОКСИН.

Принципы химиотерапии туберкулёза

туберкулез рифампицин фармакологический инфекций

1. Химиотерапия должна быть длительной (12-18 месяцев). При использовании методики контролируемой химиотерапии за счёт использования рациональных режимов - 6-9 месяцев.

. Непрерывной. Перерывы в лечении вызывают развитие резистентности и способствуют возникновению рецидивов.

. Комбинированной. Лечение осуществляется 2-4 препаратами. При этом препараты усиливают действие друг друга, устойчивость микобактерий к комплексу препаратов снижается.

. Период лечения делится на 2 этапа (фазы). Это связано с различным состоянием микобактерий на разных этапах болезни.

Фазы химиотерапии:

Первая фаза - интенсивная химиотерапия; назначение - подавить размножение микобактерий и снизить их количество. Обычно назначают 4 противотуберкулёзных препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин или этамбутол). Такая интенсивная химиотерапия проводится в течении 2 -3 месяцев.

Вторая фаза - фаза долечивания. Обычно используется 2 препарата (изониазид и рифампицин) в течение 4-х месяцев ежедневно или через день. Больные хроническими формами туберкулёза и больные полирезистентностью МБТ должны лечиться по индивидуальным схемам с учётом устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. В этом случае чаще всего применяют препараты резерва - канамицин, амикацин, капреомицин, протионамид (этионамид), этамбутол, циклосерин, а также офлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин.