### Противотуберкулезные лекарственные средства

Основные противотуберкулезные средства – синтетические химопрепараты и антибиотики.

Синтетические химиопрепараты

|  |  |
| --- | --- |
| Изониазид | Этионамид |
| Этамбутол | Протионамид |
| Парааминосалициловая | Пиразинамид |
| кислота (ПАСК) | Тиоацетазон |
| Антибиотики |  |
| Рифампицин | Циклосерин |
| Стрептомицин | Канамицин |
|  | Флоримицин |

В последние годы к препаратам, обладающим противотуберкулезной активностью, относят также фторхинолоны. Прежде всего это офлоксацин (таривид), ломефлоксацин (максаквин) и ципрофлоксацин (ципробай). Имеются данные, позволяющие рассматривать фторхинолоны как возможные бактерицидные агенты, применение которых повышает эффективность лечения больных туберкулезом при плохой переносимости основных противотуберкулезных препаратов или при устойчивости микобактерий к традиционным противотуберкулезным средствам. Применение фторхинолонов представляется весьма целесообразным при наличии сопутствующей неспецифической легочной патологии. Опыт по использованию фторхинолонов во фтизиатрической клинике невелик, однако первые результаты дают основания для оптимизма.

Синтетические препараты эффективны только против микобактерий туберкулеза, лишь некоторые соединения эффективны и в отношении микобактерий проказы. На другие микроорганизмы они губительно не влияют. Антибиотики, применяемые для лечении туберкулеза, характеризуются широким спектром антимикробной активности (табл.1)

**Таблица 1 Спектр действия основных противотуберкулезных средств**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Основные Противотуберкулезные Средства** | **Изониазид** | **Микобактерии туберкулеза** | **Возбудитель чумы** | **Возбудитель туляремии** | **Возбудитель бруцеллеза** | **Возбудитель катаральной пневмонии** | **Кишечная палочка** | **Шигеллы** | **Сальмонеллы** | **Возбудитель сибирской язвы** | **Протей** | **Пневмококки** | **Менингококки** | **Стрептококки** | **Стафилококки** | **Возбудитель дифтерии** | **Гонококки** | **Возбудитель лепры** |
| Канамицин | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ПАСК | \* |  |  |  | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* |  |
| Пиразинамид | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | \* |
| Протионамид | \* |  |  |  |  | \* |  |  | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* |
| Рифампицин | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* |  |
| Стрептомицин | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Тиоацетазон | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* |  |
| Флоримицин | \* |  | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* | \* |  |  |
| Циклосерин | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Этамбутол | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Этионамид | \* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | \* |

Действуют противотуберкулезные препараты в основном бактериостатически, т.е. задерживают рост и размножение микобактерий туберкулеза. Однако изониазид, рифампицин и стрептомицин оказывают и бактерицидный эффект. В основном он зависит от механизма их влияния на микобактерии туберкулеза и от концентрации в зоне поражения.

Различия в механизме действия основных противотуберкулезных препаратов позволяют разделить их на несколько категорий.

1 Препараты со слабым бактериостатическим эффектом: ПАСК, тиоацетазон.

2. Препараты с бактериостатическим действием: пиразинамид, этамбутол, протионамид. В высоких концентрациях этамбутол и протионамид проявляют и бактерицидные свойства.

3. Препараты с бактерицидным действием: рифампицин, изониазид, стрептомицин. Перечисленные препараты обладают так называемым ранним действием, поэтому их применение целесообразно в начале терапии. Такая тактика позволяет резко сократить величину бактериальной популяции.

4. Препараты со стерилизующими свойствами: рифампицин, пиразинамид и в меньшей степени изониазид. Они эффективны в отношении микобактерий с ограниченным метаболизмом - длительно пребывающих в состоянии покоя или имеющих прерывистый рост.

5. Препараты, препятствующие развитию лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: изониазид, рифампицин, стрептомицин и этамбутол.

Наиболее распространена клиническая классификация противотуберкулезных препаратов, рекомендуемая Международным союзом по борьбе с туберкулезом и болезнями легких. Она основана на сведениях об эффективности воздействия противотуберкулезных препаратов на возбудителя туберкулеза. Выделяют 3 группы препаратов. К первой группе относят наиболее эффективные - изониазид и рифампицин. Вторая группа включает препараты средней эффективности: пиразинамид (тизамид), стрептомицин, этамбутол, протионамид, этионамид, канамицин, флоримицин, циклосерин. К третьей группе отнесены менее эффективные препараты: парааминосалициловая кислота (ПАСК) и тиоацетазон (тибон) (табл.2).

**Изониазид (INН)** - гидразид изоникотиновой кислоты - основной противотуберкулезный препарат.

Механизм действия изониазида основан главным образом на подавлении синтеза микобактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Кроме того, изониазид угнетает синтез фосфолипидов микобактерий туберкулеза и нарушает целостность их стенки. Препарат образует соединения с вне- и внутриклеточным двухвалентными катионами железа, жизненноважными для микобактерий, и блокирует различные окислительные процессы. В высоких концентрациях он оказывает бактерицидное действие.

**Таблица 2 Основные противотуберкулезные средства**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Группа*** | ***Русское***  ***название*** | ***Общепринятое сокращение*** | ***Международное название препарата*** | |
| Первая | Изониазид | INH | I | Izoniazid |
|  | Рифампицин | RMP | R | Rifampicin |
|  | Пиразинамид | PZA | P | Pyrazinamid |
|  | Стрептомицин | STR | S | Streptomycin |
|  | Этамбутол | EMB | E | Ethambutol |
| Вторая | Протионамид | PTH | P | Prothionamide |
|  | Этионамид | – | – | Ethionamide |
|  | Канамицин | – | – | Kanamycin |
|  | Флоримицин | – | – | Florimycin |
|  | Циклосерин | – | – | Cycloserinе |
|  | ПАСК | PAS | – | Раra-aminosalicylic acid |
| Третья | Тиоацетазон | – | – | Thioacetazone |

При приеме внутрь изониазид быстро всасывается. Его максимальная концентрация в крови достигается через 1,5-2 ч, а через 6 ч снижается на 50% и более. Препарат равномерно распределяется в организме. Он хорошо проникает в участки экссудативного и казеозно-некротического воспаления.

Метаболизируется изониазид в печени, в основном путем ацетилирования с участием фермента N-ацетилтрансферазы.Скорость инактивации зависит от генетических факторов. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов в большинстве стран Европы составляет 1:1. После начального пика концентрации изониазида, который примерно одинаков у быстрых и медленных ацетиляторов, концентрация препарата в плазме у быстрых ацетиляторов снижается в 2-4 раза быстрее, чем у медленных. Ни один из метаболитов изониазида противотуберкулезной активностью не обладает. Эффективность действия изониазида при его ежедневном приеме одинакова у быстрых и медленных ацетиляторов. При прерывистом приеме изониазида (2-3 раза в неделю) его эффективность выше у медленных ацетиляторов.

Суточная лечебная доза изониазида - 5-15 мг/кг. Обычно изониазид назначают внутрь, но его можно вводить и парентерально (внутримышечно, внутривенно струйно, внутривенно капельно), интратрахеально, внутрикавернозно, внутриплеврально, эндолюмбально, внутрибрюшинно. Однократный прием всей суточной дозы препарата эффективнее дробного его введения. В зависимости от режима химиотерапии изониазид можно назначать ежедневно или прерывисто - 2-3 раза в неделю.

В целом изониазид - малотоксичное химиотерапевтическое средство. Побочные реакции чаще наблюдаются со стороны центральной и периферической нервной системы или со стороны печени. В большинстве случаев их появление можно предупредить профилактическими мероприятиями (см. главу VIII).

Изониазид противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени или почек, психозах, эпилепсии, нарушениях свертываемости крови. В период лечения изониазидом нельзя употреблять алкоголь.

При плохой переносимости изониазида его заменяют другими производными изоникотиновой кислоты - фтивазидом, метазидом, ИНХА-17 или салюзидом. Эти препараты обладают сходными с изониазидом свойствами. Однако они менее эффективно, чем изониазид, воздействуют на микобактерии туберкулеза и одновременно значительно реже вызывают побочные реакции. В основном эти гомологи изониазида применяют у лиц пожилого возраста и детей, поскольку у них чаще возникает плохая переносимость изониазида.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду встречается относительно редко, вторичная развивается довольно быстро. Однако между устойчивостью возбудителя туберкулеза к изониазиду и эффективностью лечения больных нет полной зависимости. Поэтому при обнаружении устойчивых к изониазиду штаммов микобактерий нет оснований для прекращения его использования. Следует лишь изменить комбинацию препаратов.

В ряде случаев у микобактерий туберкулеза возникает перекрестная устойчивость к изониазиду и его гомологам (фтивазиду, метазиду, ИНХА-17, салюзиду). Перекрестная устойчивость к другим противотуберкулезным препаратам не установлена.

**Рифампицин (RMP)** - антибиотик широкого спектра действия, один из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов.

Механизм его действия основан, главным образом, на ингибировании полимеразы рибонуклеиновой кислоты (РНК), зависимой от дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В результате у микобактерий туберкулеза прекращается передача генетической информации и новые микобактерии не образуются. Рифампицин оказывает бактерицидный эффект на микобактерии туберкулеза, обладает стерилизующими свойствами.

Рифампицин хорошо всасывается в кишечнике. Максимальная концентрация его в крови достигается через 2-3 ч. Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Высокая терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 12 ч и более. Выводится из организма рифампицин в основном с желчью, около 25% экскретируется с мочой. У больных, принимающих рифампицин, слезная жидкость, мокрота, моча и кал приобретают красновато-оранжевый цвет.

При длительном применении препарата происходит уменьшение концентрации свободного рифампицина вследствие индукции метаболизирующих его ферментов. На эффективность лечения это влияния не оказывает, так как образующийся метаболит рифампицина - дезацетилрифампицин - сохраняет противотуберкулезную активность.

Суточная лечебная доза рифампицина 10 мг/кг. Обычно его назначают внутрь. При необходимости его можно вводить парентерально внутривенно капельно. В этом случае необходимо предварительно растворить содержащийся в ампуле препарат в 2,5 мл воды для инъекций и соединить со 125 мл 5% раствора глюкозы. Возможно также интратрахеальное и внутрикавернозное введение рифампицина. Более эффективен однократный прием его суточной дозы, но при необходимости возможно и дробное введение. Чаще рифампицин назначают ежедневно, иногда прерывисто - 2-3 раза в неделю (интермиттирующая методика).

Рифампицин имеет широкий спектр побочных эффектов. Однако тяжелые побочные реакции возникают редко. Бывают желудочно-кишечные расстройства, нарушение функции печени, гриппоподобный синдром (чаще при прерывистом приеме рифампицина), возникающие обычно в начале лечения. Кратковременная отмена или уменьшение дозы рифампицина, как правило, устраняют эти явления. В редких случаях возникает тромбоцитопения, гемолитическая анемия и почечная недостаточность. При развитии этих побочных реакций от применения препарата следует отказаться.

Противопоказано назначение рифампицина при тяжелых нарушениях функции печени и беременности. В период лечения рифампицином нельзя употреблять алкоголь.

Первичная устойчивость к рифампицину встречается очень редко. Вторичная устойчивость развивается быстро. Перекрестная резистентность к другим противотуберкулезным препаратам не установлена.

Производное рифампицина - рифобутин. In vitro этот препарат действует на 30% микобактерий туберкулеза, устойчивых к рифампицину. Данные о клиническом применении рифобутина пока весьма ограничены.

**Пиразинамид (PZM)** - синтетический высокоэффективный и строго специфичный противотуберкулезнай препарат.

Действие пиразинамида на микобактерии туберкулеза в своем роде исключительно, так как оно наиболее выражено в очагах казеозного некроза, имеющего кислую реакцию. Максимальный бактериостатический эффект пиразинамида установлен именно в кислых средах (pH 5,5). Механизм его действия на микобактерии туберкулеза не вполне ясен, однако важнейшим условием его антимикробной активности является превращение в пиразинокарбоновую кислоту. Пиразинамид действует на микобактерии туберкулеза человеческого вида в основном бактериостатически, обладает стерилизующими свойствами.

После приема внутрь пиразинамид быстро всасывается в кровь. Максимальная его концентрация в крови достигается через 1-3 ч после приема. Препарат равномерно распределяется в организме, легко проникает в очаги казеозного некроза.

Метаболизируется пиразинамид в печени. Продукты его метаболизма и частично сам пиразинамид в неизмененном виде выделяются с мочой.

Суточную лечебную дозу пиразинамида (25-35 мг/кг) больные принимают перорально. Однократный прием суточной дозы препарата эффективнее дробного его введения. При лечении пиразинамидом широко применяется интермиттирующая методика. Возможно также ежедневное его назначение.

Побочные эффекты при соблюдении рекомендуемых доз пиразинамида относительно редки. Возможны легкие нарушения пищеварения, нарушения функции печени, а также увеличение содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и боли в суставах. Как правило, они быстро проходят после кратковременной отмены препарата и симптоматической терапии. К числу крайне редких побочных реакций относят появление на фоне лечения пиразинамидом экзантем или повышенной фоточувствительности.

Противопоказано назначение пиразинамида при тяжелых нарушениях функции печени, подагре, беременности. Вероятность появления побочных эффектов возрастает при одновременном употреблении алкоголя.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к пиразинамиду встречается редко. Вторичная устойчивость развивается относительно медленно. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам не установлено.

**Этамбутол (EMB)** - синтетический эффективный противотуберкулезный препарат.

Механизм действия этамбутола основан на подавлении синтеза и стабилизации рибонуклеиновой кислоты микобактерий туберкулеза. В результате обратимо блокируется синтез клеточной стенки микроба. Такой эффект возникает при постоянной и достаточно высокой концентрации препарата в крови. Действует этамбутол в основном бактериостатически, хотя имеются отдельные указания и на возможность бактерицидного эффекта.

При пероральном приеме всасывается примерно 70% препарата. Максимальный уровень в крови создается через 2-3 ч после приема. Этамбутол быстро накапливается в эритроцитах, которые превращаются в своеобразное депо этого препарата. Постепенно этамбутол равномерно распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма.

Выводится этамбутол с мочой в основном в неизмененном виде. Суточную лечебную дозу этамбутола (25 мг/кг) принимают внутрь. Однократный прием суточной дозы препарата эффективнее дробного его введения. Обычно этамбутол назначают ежедневно, иногда прерывисто - 2-3 раза в неделю.

При лечении этамбутолом побочные реакции наблюдают редко. Но иногда его назначение приводит к расстройствам зрения: снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, изменения цветоощущения и т.д. При отмене препарата эти явления, как правило, проходят. Тем не менее при лечении этамбутолом целесообразен офтальмологический контроль. Другие побочные реакции - аллергия, нарушения функции желудочно-кишечного тракта - встречаются довольно редко.

Противопоказано назначение этамбутола при повреждениях зрительного нерва. С осторожностью препарат назначают больным со сниженной функцией почек из-за возможной кумуляции. Не рекомендуется лечение этамбутолом женщин в первом триместре беременности. Особая осторожность необходима при лечении детей.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к этамбутолу практически не встречается. Вторичная устойчивость развивается очень медленно. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезным средствам не бывает. Этамбутол препятствует развитию лекарственной устойчивости у возбудителя туберкулеза к другим противотуберкулезным препаратам, что делает его ценным композиционным партнером.

**Стрептомицин (STR)** - первый антибиотик, у которого была обнаружена противотуберкулезная активность, до сих пор не утратил своего значения.

Механизм действия стрептомицина основан на нарушении белкового синтеза возбудителя туберкулеза. Препарат вступает в соединение с нуклеиновыми кислотами, играющими важную роль в построении ферментов микробной клетки, и нарушает их обмен. Действует стрептомицин в основном бактериостатически, но может оказывать и бактерицидное действие на быстро размножающиеся штаммы микобактерий туберкулеза при прогрессирующем течении заболевания. В кислой среде стрептомицин теряет свою активность.

При внутримышечном введении стрептомицин быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-1 ч после введения. В организме стрептомицин распределяется неравномерно: большая часть введенного препарата накапливается в почках, меньшая - в легких, лимфатических узлах, серозных полостях. Препарат почти не проникает в мышцы, кости и центральную нервную систему. В течение 24 ч 60-80% стрептомицина выводится почками.

Суточную лечебную дозу стрептомицина (16 мг/кг) вводят внутримышечно однократно. При необходимости стрептомицин можно вводить интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно. Для эндолюмбального введения используют стрептомицина хлоркальциевый комплекс.

При использовании стрептомицина нередко возникают вестибулярные и кохлеарные нарушения. Снижение слуха часто имеет необратимый характер. Чрезвычайно важна своевременная диагностика этих побочных реакций и немедленная отмена препарата. Побочные аллергические реакции также бывают довольно часто. Нефропатия, нарушения в системе кроветворения наблюдаются реже.

Противопоказано назначение стрептомицина при поражении VIII пары черепномозговых нервов, нарушении функции почек, гипертонической болезни, облитерирующем эндартериите. Его нельзя назначать пациентам с повышенной чувствительностью к антибиотику. Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к стрептомицину встречается значительно чаще, чем к другим противотуберкулезным препаратам. Вторичная лекарственная устойчивость возникает быстро. Существует неполная перекрестная устойчивость между стрептомицином, канамицином и флоримицином. Перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами не установлено. Назначение стрептомицина на ранних этапах лечения уменьшает вероятность появления устойчивых к противотуберкулезным препаратам субпопуляций туберкулезного возбудителя.

**Протионамид (РTH)** - химиопрепарат, являющийся гомологом этионамида.

Механизм действия протионамида не вполне ясен. По-видимому, он связан с нарушением обмена микробной клетки. В основном протионамид обладает бактериостатическим действием, хотя имеются отдельные указания и на возможность бактерицидного эффекта. Протионамид cохраняет свою активность в кислой среде.

Протионамид довольно медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальный уровень его концентрации в крови достигается через 1-2 ч после приема. Препарат равномерно распределяется в организме, хорошо проникает в спинномозговую жидкость. Метаболизм протионамида изучен недостаточно. Предположительно 90% препарата метаболизируется в печени.

Суточная лечебная доза протионамида 15 мг/кг. Обычно препарат назначают внутрь. При необходимости возможно его внутривенное капельное, а также ректальное введение.

Переносимость протионамида существенно различается. Причина этого окончательно не установлена. По-видимому, существенное значение имеют генетические факторы, определяющие особенности метаболизма препарата. К основным побочным эффектам протионамида относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нефротоксические и психические нарушения. Реже возникают дисфункция печени и угревая сыпь.

Противопоказано назначение протионамида при тяжелых поражениях печени, эпилепсии, психозах, нарушениях системы кроветворения, хроническом алкоголизме, а также при беременности.

Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к протионамиду встречается редко, а вторичная развивается относительно медленно. Возможно возникновение перекрестной лекарственной устойчивости к этионамиду и тибону, редко - к изониазиду.

**Этионамид** - синтетический противотуберкулезный препарат, полученный раньше протионамида. Основные характеристики и свойства этих препаратов в значительной степени совпадают. Методика применения такая же, как у протионамида. Однако этионамид гораздо более токсичен. Он часто вызывает побочные реакции, что существенно ограничивает его применение.

**Канамицин** - антибиотик из группы аминогликозидов. Бактериостатическое действие канамицина похоже на действие стрептомицина. Оно связано с нарушением синтеза белка у микобактерий туберкулеза. Канамицин блокирует специфические протеины рибосом и препятствует правильному включению аминокислот в растущую полипептидную цепь. В целом канамицин действует на микобактерии слабее, чем стрептомицин. Однако он способен эффективно влиять на устойчивые к стрептомицину штаммы возбудителя. Это свойство канамицина определяет его ценность для лечения больных с устойчивостью микобактерий туберкулеза к стрептомицину.

При внутримышечном введении канамицин быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-1 ч после введения.

Суточная лечебная доза канамицина (16 мг/кг) вводится внутримышечно однократно. При необходимости канамицин можно вводить интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно.

При назначении канамицина возможны те же побочные реакции, что и при использовании стрептомицина.

Противопоказаниями для применения канамицина являются нарушение функции почек, поражение VIII пары черепномозговых нервов, облитерирующий эндартериит, гипертоническая болезнь. Его нельзя назначать пациентам с повышенной чувствительностью к антибиотику. Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей.

Первичная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза к канамицину встречается относительно редко. Вторичная лекарственная устойчивость при лечении возникает довольно быстро. Возможна неполная перекрестная устойчивость между стрептомицином, канамицином и флоримицином.

**Флоримицин** - антибиотик, близкий по своим основным характеристикам и свойствам к стрептомицину. Методика применения такая же, как и у стрептомицина. Возможно развитие тех же побочных реакций, что и при назначении стрептомицина.

Флоримицин задерживает рост микобактерий, устойчивых к стрептомицину и канамицину. В то же время стрептомицин и канамицин не действуют на микобактерии, устойчивые к флоримицину. Поэтому целесообразно сначала назначать стрептомицин, далее канамицин и только затем, при устойчивости к этим антибиотикам, флоримицин.

**Циклосерин** - антибиотик широкого спектра действия. Препарат вызывает определенные нарушения в жизнедеятельности микобактерий, которые в результате теряют кислотоустойчивость и приобретают необычную форму. Механизм действия бактериостатический. Циклосерин сохраняет активность в кислой среде.

После приема внутрь циклосерин быстро всасывается. Самый высокий уровень его в крови определяется через 3-4 ч. Препарат равномерно распределяется в организме, выводится с мочой.

Суточную лечебную дозу циклосерина (10-20 мг/кг) назначают обычно перорально. При необходимости циклосерин можно вводить интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно.

При использовании циклосерина часто возникают побочные реакции со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение сна, раздражительность. Иногда наблюдаются более тяжелые расстройства: чувство страха, психастения, галлюцинации. Из-за плохой переносимости циклосерин применяют в основном только при устойчивости микобактерий к другим противотуберкулезным препаратам.

Первичная лекарственная устойчивость к циклосерину встречается довольно редко. Вторичная лекарственная устойчивость развивается медленно. Перекрестная лекарственная устойчивость не установлена.

**Парааминосалициловая кислота (ПАСК)** - химиопрепарат, обладающий слабым бактериостатическим действием в отношении микобактерий туберкулеза.

Туберкулостатический эффект ПАСК обусловлен ее конкурентным взаимоотношением с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также с биотином, которые являются факторами роста микобактерий.

ПАСК метаболизируется главным образом в печени: происходит ацетилирование и соединение ПАСК с глицином. За сутки почками выводится 90-100% принятой ПАСК.

Суточная лечебная доза ПАСК 150-200 мг/кг. Перорально приходится назначать большое количество препарата, поэтому иногда предпочтение отдают внутривенному капельному введению ПАСК. Препарат также можно вводить ректально, методом электрофореза, применять местно. Следует учитывать, что в растворенном виде ПАСК через 30-60 мин разлагается. Более эффективно однократное введение суточной дозы препарата.

Побочные реакции при лечении ПАСК возникают часто со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, кожи и почек. В настоящее время из-за частых побочных реакций ПАСК применяют лишь при устойчивости микобактерий к другим противотуберкулезным препаратам.

ПАСК нельзя применять у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нефросклерозом и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, нарушениями водно-солевого обмена, сердечно-сосудистой недостаточностью.

Первичная резистентность микобактерий туберкулеза к ПАСК встречается относительно редко. Вторичная резистентность развивается медленно. Перекрестная устойчивость не установлена.

**Тиоацетазон** - синтетический противотуберкулезный препарат. Механизм туберкулостатического действия тиоацетазона связывают с его способностью подавлять активность диаминоксидазы и образовывать комплексные соединения с микроэлементами меди, входящими в состав микобактерий.

Максимальная концентрация в крови достигается через 2-4 ч после приема препарата, бактериостатическая концентрация сохраняется в течение 10-12 ч. Через 24 ч с мочой и калом выводится около 80% принятой дозы.

Суточная лечебная доза тиоацетазона 1,0-1,5 мг/кг. Обычно препарат принимается перорально. Возможно также и местное применение.

Уже в первую неделю лечения тиоацетазоном могут возникнуть головная боль, головокружение, бессонница, сыпь на коже. Позднее отмечают нарушения функции печени и почек. В настоящее время из-за частых побочных реакций тиоацетазон применяют лишь при устойчивости к другим препаратам.

Тиоацетазон нельзя применять у больных сахарным диабетом, при заболеваниях центральной нервной системы, а также при поражении печени, почек, системы кроветворения.

Первичная устойчивость к тиоацетазону встречается относительно редко, вторичная развивается медленно. Перекрестной устойчивости не установлено.

В настоящее время созданы новые многокомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами нескольких основных противотуберкулезных препаратов. Эти комбинированные препараты имеют высокую эффективность и при правильном применении хорошо переносятся больными. Важно также, что их использование удобно для больных и медицинского персонала. К таким препаратам относятся рифатер (изониазид, рифампицин, пиразинамид) и рифинах (изониазид и рифампицин), трикокс (изониазид, рифампицин, пиразинамид), изопродиан (изониазид, протионамид, дaпсон), изозид (изониазид, пиридоксина гидрохлорид), тебесиум (изониазид, пиридоксина гидрохлорид).

Клиническая эффективность основных противотуберкулезных препаратов в значительной степени зависит от того, где находится возбудитель туберкулеза: внеклеточно или внутриклеточно (табл.3).

При внеклеточной локализации микобактерий туберкулеза наиболее эффективны рифампицин, изониазид и стрептомицин, а при внутриклеточной - рифампицин, пиразинамид и изониазид.

В активной фазе туберкулезного воспаления локализация возбудителя туберкулеза зависит от типа воспаления. Преобладание экссудативной тканевой реакции свидетельствует о преимущественно внеклеточной локализации микобактерий туберкулеза. Для пролиферативных воспалительных изменений более свойственна внутриклеточная локализация возбудителя. При активном туберкулезе воспалительная реакция часто носит смешаный экссудативно-пролиферативный характер. Поэтому для лечения оптимальным является сочетание препаратов, действующих на бактерии, расположенные как внеклеточно, так и внутриклеточно .

**Таблица 3 Активность противотуберкулезных средств в зависимости от локализации микобактерий туберкулеза**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Препарат*** | ***Активность*** |
| Изониазид  Рифампицин | Высокая при внеклеточной и внутриклеточной локализации |
| Этамбутол  Этионамид  Протионамид  Циклосерин | Средняя при внеклеточной и внутриклеточной локализации |
| Стрептомицин  Канамицин  Флоримицин | Высокая при внеклеточной и слабая при внутриклеточной локализации |
| Пиразинамид | Высокая только при внутриклеточной локализации |
| ПАСК  Тибон | Слабая при внеклеточной и внутриклеточной локализации |

В фазе рассасывания и уплотнения туберкулезного воспаления микобактерии туберкулеза расположены в основном внутриклеточно. В этой ситуации предпочтительнее использовать те препараты, которые обладают высокой внутриклеточной активностью.

Эффект противотуберкулезных препаратов зависит также от особенностей бактериальной популяции, в частности, от ее метаболической активности и темпов роста (табл.4).

При активном туберкулезе преобладают быстро размножающиеся штаммы бактерий. При внеклеточной локализации микобактерий наиболее обосновано назначение рифампицина, изониазида и стрептомицина, при внутриклеточной - пиразинамида.

**Таблица 4 Эффективность основных противотуберкулезных средств в субпопуляциях микобактерий туберкулеза**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Локализация*** | ***Субпопуляция МБТ*** | ***Эффективные средства*** |
| Стенка каверны  Зона экссудации  и некроза | Быстро растущая,  в основном  внеклеточно | Изониазид  Рифампицин  Стрептомицин  Этамбутола  Канамицин  Флоримицин  Циклосерин  Этионамид  Протионамид |
| Гранулематозное  воспаление | Быстро растущая  внутриклеточно | Пиразинамид |
| Гранулематозное  воспаление | Медленно растущая  с "пиками" роста  (прерывистый рост) | Изониазид  Рифампицин  Пиразинамид |
| Гранулематозное  воспаление,  фиброзные очаги,рубцы | Персистирующая | Отсутствуют |

По мере рассасывания и уплотнения туберкулезного воспаления метаболическая активность микобактерий снижается. Однако при недостаточной эффективности антибактериальной терапии она может вновь возрасти. В этой ситуации наиболее эффективно действующими препаратами являются рифампицин, изониазид и пиразинамид.

Часто в организме больного туберкулезом одновременно существуют различные популяции микобактерий, имеющие разную метаболическую активность. Это важно предусмотреть при составлении схемы антибактериальной терапии. Целесообразно применять комбинацию противотуберкулезных препаратов, действующих как на быстро, так и на медленно размножающиеся штаммы. С этих позиций наиболее обосновано одновременное использование изониазида, рифампицина и пиразинамида. К этой общепризнанной базисной комбинации подключают другие противотуберкулезные препараты с учетом индивидуальных особенностей пациента.