#  ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ СРЕДСТВА

*Xuмuomepaпeвmuчecкue вещества, подавляющие жизнедея­тельность и рост*

*кислотоустойzивых микобактерий* - *возбу­дителей туберкулеза.*

## ***Классификация***

**1. Синтетические средства 2. Антибиотики**

Изониазид Рифампицин

Этамбутол Стрептомицин

Натрия парааминосалицилат (ПАСК) Циклосерин

Бепаск Канамицин

Этионамид Амикацин

Протионамид Флоримицин

Синтетические средства действуют только на микобактерии туберкулёза

(некоторые – и на микобактерии проказы).

Антибиотики имеют широкий антимикробный спектр действия.

Противотуберкулёзные препараты оказывают бактериостатическое действие.

Некоторые препараты в определенных концентрациях – и бактерицидный эффект:

 Изониазид

 Рифампицин

 Стрептомицин

В связи с тем, что препараты применяют длительно (12-18 месяцев) важное значение имеет

проблема лекарственной устойчивости возбудителя.

В принципе устойчивость развивается ко всем препаратам.

 Быстро – к рифампицину, стрептомицину.

 Медленно – к натрия парааминосалицилату.

Для уменьшения скорости развития резистентности обычно комбинируют 2-3 препарата.

***В зависимости от эффективности препаратов их делят на:***

**1. Наиболее эффективные**

 Синтетические препараты: изониазид и его аналоги.

 Антибиотики: рифампицин.

**2. Эффективные**

 Синтетические: этамбутол, пиразинамид, протионамд, этионамид.

 Антибиотики: стрептомицин, канамицин, амикацин, флоримицин.

**3. Наименее эффективные**

 Синтетические: натрия парааминосалицилат (ПАСК), бепаск.

*Обладающие высокой эффективностью, Менее эффективные*

### сравнительно хорошо переносятся хуже переносятся,

### составляют базу терапии но могут подавлять рост микобактерий,

### назначаются в тех или иных сочетаниях выработавших устойчивость к препаратам

### всем больным

***По силе подавляющего действия на микобактерии, эффективности в лечебной практике,***

***переносимости при длительном приёме*** антибиотики делят на

**Препараты 1 ряда (основные) Препараты 2 ряда (резервные)**

Изониазид Этионамид

Рифампицин Протионамид

Пиразинамид Канамицин

Этамбутол Циклосерин

Стрептомицин Натрия парааминосалицилат (ПАСК)

###### Альтернативные средства

Синтетические средства

Фторхинолоны: Офлоксацин, Ципрофлоксацин

Антибиотики Амикацин, капреомицин, циклосерин, изониазид

История

В 1944 году Ваксман получил стрептомицин – антибмиотик-аминогликозид.

Первое реально эффективное средство для борьбы с туберкулезом.

### Противотуберкулезные средства неодинаково действуют на разные популяции возбудителей туберкулеза. Выделяют три популяции.

1)Микобактерии первой популяции

* локализу­ются вне клеток,
* отличаются интенсивным обменом ве­ществ, активным ростом в кислой среде.
* преоб­ладают в острой фазе процесса
* в той или иной мере по­давляются всеми препаратами 1 - 11 рядов.

Однако среди них чаще обнаруживаются резистентные и полирезистентныеформы.

2) Микобактерии второй популяции

* локализуются внутри клеток (макрофагов),
* характеризуются низким уров­нем обмена веществ и медленно размножаются в кислой среде.
* Они более типичны для хронических форм туберку­леза.
* На эти бактерии оказывают влияние не все препараты.

 Их рост подавляют изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, протионамид.

3) Микобактерии третьей популяции

 - растут медленно, но в нейтральной среде.

* типич­ны для казеозных очагов (каверны с распадом тканей).
* Их рост подавляет только рифампицин. .

При назначении любого противотуберкулезного вещест­ва к нему постепенно

развивается приобретенная устойчи­вость микобактерий.

Изолированное при­менение- одного из препаратов, даже самого активного, не может обеспечить уничтожения устойчивых микобактерий.

При назначении изониазида совместно с рифампицином резистентные штаммы образуются гораздо реже.­

**Основной курс лечения включает два этапа.**

***Первый этап***интенсивной терапии имеет цель быстро ликвидировать острые проявления болезни. бацилловыделение. добиться закрытия полостей распада ткани легкого.

Базовой является комбинация изониазида и рифампицина.

***Вто­рой этап***лечения преследует цель закрепить достигнутые ре­зультаты. предупредить возникновение рецидивов и добиться стойкого клинического излечения.

Обычно в этом периоде больной принимает рифампицин и изониазид.

Этот этап мо­жет..длиться от 4 (идеальный вариант) до 14 месяцев.

В районах, где преобладают резистентные к изониазиду микобактерии, а также при тяжелом течении болезни лече­ние начинают с назначения сразу четырех препаратов:

ри­фампицина. изониазида. пиразинамида и этамбутола (илистрептомицина).

Расчет строится не только на взаимное по­тенцирование химиотерапевтического эффекта, но и на вос­становление чувствительности микобактерий .

***ПРЕПАРАТЫ 1 РЯДА***

**Изониазид.**

Наиболее эффективное противотуберкулезное средство.

Подавляет рост микобактерий первых двух популяций.

Механизм действия:

ингибирует ферменты, необходимые для синтеза ряда органических кислот клетки и клеточной стенки микроорганизма.

Бактерицидное действие.

Применение

Внутрь по схеме ежедневно или 2 раза в не­делю (из расчета 5 мг/кг – 15 в день).

Внутримышечно или внутривенно в виде 10% раствора из расчета 10-15 мг/кг при активных формах туберкулеза и при затруднении приема внутрь.

Побочные эффекты

*Прямые токсические эффекты*:

периферические невриты, бессонница, беспокойство, мышечные подергивания, судороги,

психозы – связаны с относительным дефицитом вит В6, могут быть предотвращены его введением

*Гепатотоксичность*

проявляется изменениями биохимических показателей, развитием желтухи.

*Аллергические реакции*

лихорадка, кожные сыпи

У разных больных ско­рость инактивации препарата (главным образом ацетилиро­вания) различна–

различают слабых и сильных инактиваторов.

У больных первой категории по­вышен риск возникновения побочных реакций.

**Рифампицин**

Бактерицидное дейст­вие на все три популяции микобактерий.

Бактерицидный эффект проявляется очень быстро - в пределах 30-80 мин.

(для изониазида этот показатель составляет 2-6 ч).

Естест­венная устойчивость микобактерий к антибиотику встреча­ется редко.

Достаточно хорошо переносится.

Выраженные побочные реакции встречаются менее чем у­ 4% больных:

сыпи, лекарственная лихо­радка, тошнота, нару­шение функций печени и желтуха.

Могут окрашивать в оранжевый цвет мочу, слюну, слезу.

#### Пиразинамид

Действует на микобактерии, устойчивые к другим противотуберкулезным препаратам,

не имея с ними перекрестной устойчивости

Бак­терицидное действие только на одну популяцию –

медленно размножающихся в кислой среде внутри клеток (макрофа­гов) микобактерий.

Доза:

внутрь, после еды по 1 г 2 раза в день (20-30 мк/кг в сутки)

Побочные эффекты:

Артралгии, обо­стрения подагры в связи с задержкой уратов и нарушения функции печени,

рвота, диарея, аллергические реакции,

Применение

при казеозно-пневмотиче­ском процессе, т.к.накапливается в кислой среде казеозных масс.

**Стрептомицин**

Антибиотик-аминогликозид 1 поколения.

Препарат первого ряда в схемах комбинированного лечения различных форм туберкулеза.

Бактерицидное действие только на быстро размножающиеся популяции микобактерий,

лока­лизующиеся вне клеток.
Вводится

парентерально по 12-18 мг/кг в сутки (не более 2 г/сут) на 1-2 введения,

ежедневно или по 2 раза в неделю.

Побочные эффекты

Возмо­жен нефротоксический эффект.

Нарушения слуха и вестибулярного аппарата.

Противопоказан при беременности (частая глухо­та у ребенка).

Из других аминогликозидов вместо стрептомицина могут применяться канамицин, амикацин, а также флоримицин и капреомицин.

В ряде случаев микобактерии, устойчивые к стрептомицину, сохраняют чувствительность к этим антиби­отикам.

**Этамбутол**

Бакте­риостатическое действие.

Подавляет вне- и внутриклеточныепопуляции микобактерий, причем концентрация препарата вмакрофагах и моноцитах в 7 раз превышает содержание его в крови.

Подавляет размножение микобактерий, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, этионамиду.

Доза: однократно из расчета 25 мг/кг массы тела

Побочные эффекты:

*Нарушение зрения* – снижение его остроты, неврит зрительного нерва, поражение сетчатки,

сужение полей зрения, нарушение цветоощуще­ния.

Хорошо переносится, побочные реакции воз­никают у 2% больных и даже реже.

##### ПРЕПАРАТЫ II РЯДА

Они используются только в качестве резервных средств при наличии устойчи­вых микобактерий к препаратам 1 ряда или непереносимо­сти последних.

## **Этионамид**

По химической структуре близок к изониазиду. Действует на ряд микобактерий устойчивых к нему.

Бактериостатическое действие на микобактерии.

Подавляет как внеклеточные, так и внутриклеточные популяции.

Усиливает фагоцитоз в очаге воспаления, что способствует рассасыванию последнего.

Доза:

внутрь в 0.25 г 2-4 раза в день

Побочные эффекты:

тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе, жидкий стул, похудание, кожные сыпи.

## **Протионамид**

Близок к этионамиду. Лучше переносится.

**Натрия парааминосалицилат (ПАСК)**

Действует бактериостатически на внеклеточные быстроразмножающиеся возбудители туберкулёза.

Применяется в настоящее время редко.

## **Циклосерин**

Бактериостатическое действие на быстроразмножающиеся и медленноразмножающиеся бактерии внутри и вне клеток.

Побочные реакции связаны с неблагоприятным влиянем на центральную и преиферическую нервную систему: головные боли, беспокойство, парестезии, судороги, периферические невриты.

**Канамицин**

Антибиотик-аминогликозид 1 поколения.

Применяется

в альтернативных схемах лечения туберкулеза.

Доза: парентерально из расчета 3-7.5 мг/кг в стуки.

**Амикацин**

Антибиотик-аминогликозид 3 поколения.

Применяется в альтернативных схемах лечения. Применяется и для лечения других инфекций.

Рифампицин

Механизм действия: оказывают бактерицидное действие, подавляя активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы и тормозя синтез бактериальной РНК

Доза: 9-12 мг/кг в сутки. Однократно

Внутривенно капельно 0.45-0.6 г в сутки. Препарат разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы. Вводят однократно, в течение 3 часов.

Сильным, превосходящим все другие средства, бактерицид­ным действием на микобактерии обладают **фторхuнолоны.**

Они оказываются активными при туберкулезе, вызванном полирезистентными штаммами ми­кобактерий.

К ним самим быстро развивается устойчивость. Их назначают ко­роткими циклами - порядка двух недель

Смысл такого кратковременного лечения хронической инфекции состоит в том, что благодаря сильному бактери­цидному эффекту они смогут быстро уничтожить микобак­терии, полирезистентные к традиционным противотуберку­лезным препаратам, и восстановить на время эффективность последних. Спустя какое-то время (бактериологический кон­троль) цикл лечения фторхинолонами можно повторить. Из препаратов этой группы чаще назначают *офлоксацuн* и *ло­мефлоксацuн.*

***ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ***

Проблемой является распространение ycmoйчивых му­тантов микобактерий, в том числе полирезистентных, к базовым противотуберкулезным средствам (изониазиду, ри­фампицину. этамбутолу).

Значительно труднее поддаются терапии рециди­вы болезни у пациентов, ранее лечившихся противотуберку­лезными препаратами. Именно у них чаще выделяются резистентные

Основополагающими принципами являются:

- дли­тельное лечение (схемы в 9. 12 и 18 месяцев)

* обязатель­ное комбинирование препаратов (2-3-4 препарата).

Лече­ние больных туберкулезом является важной социальной, психологической и экономической проблемой.