

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ
СРЕДСТВА.
ЛС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА**



КЛАССИФИКАЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

1. Хинолоны:

а) нефторированные;

б) фторированные;

2. Оксихинолины;

3. Сульфаниламиды;

4. Хиноксалины

5. Нитрофураны;

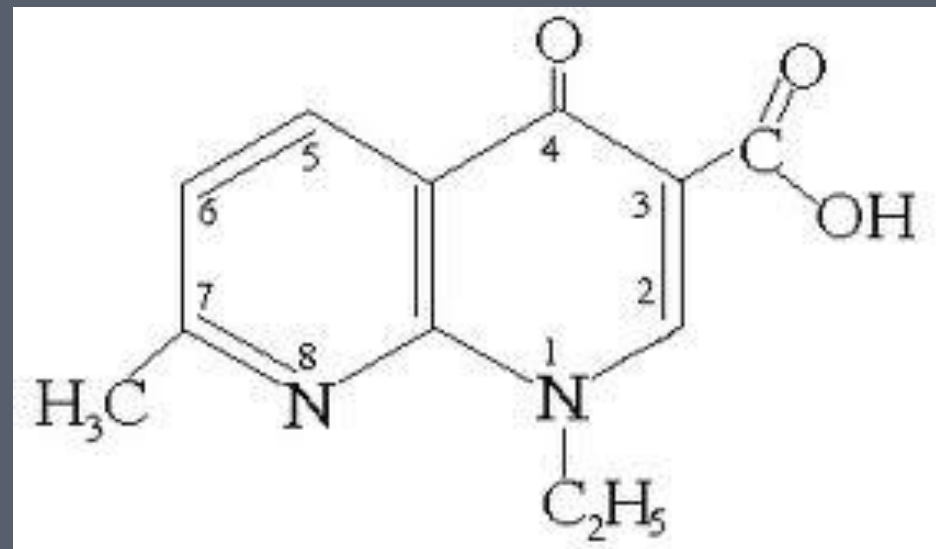
6. Нитроимидазолы;

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ: линезолид



ХИНОЛОНЫ

- а) нефторированные;
- б) фторированные;



ХИНОЛОНЫ

НЕФТОРИРОВАННЫЕ

| препарат | спектр действия: |
|--------------------------------------|---|
| Налидиксовая кислота (невиграмон) | Г ⁻ бактерии (кроме синегнойной палочки) |
| Пипемидовая кислота (палин); | Г ⁻ бактерии (Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.). ; |
| Оксолиниевая кислота (грамурин) | Г ⁺ стафилококк и |

Механизм действия: Связывает Fe²⁺ и подавляет активацию ферментных систем микробной клетки.

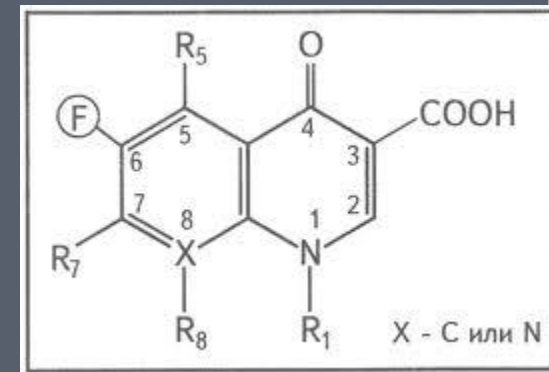
Общий недостаток: ко всем препаратам быстро развивается устойчивость. высокие концентрации этих препаратов в моче → назначают при инфекциях мочевыводящих путей (Пиелонефрит, уретрит, цистит, простатит).

Побочные эффекты:

- диспептические расстройства
- аллергия
- фотодерматозы
- гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.
- печень: холестатическая желтуха, гепатит.

Противопоказаны: эпилепсия, при беременности, кормлении грудью, детям до 2 лет.





ФТОРХИНОЛОНЫ



На основе производных налидиксовой кислоты создан новый класс антибиотиков – фторхинолоны.



ФТОРИРОВАННЫЕ ХИНОЛОНЫ

По количеству атомов фтора в химической структуре фторхинолоны делятся на:

а) *монофторированные*:

флоксацин (таривид); левофлоксацин*, ципрофлоксацин* (ципробай, квинтор); пефлоксацин (абактал); норфлоксацин (норбактин, нолицин).

б) *дифторированные*: ломефлоксацин* (максаквин)

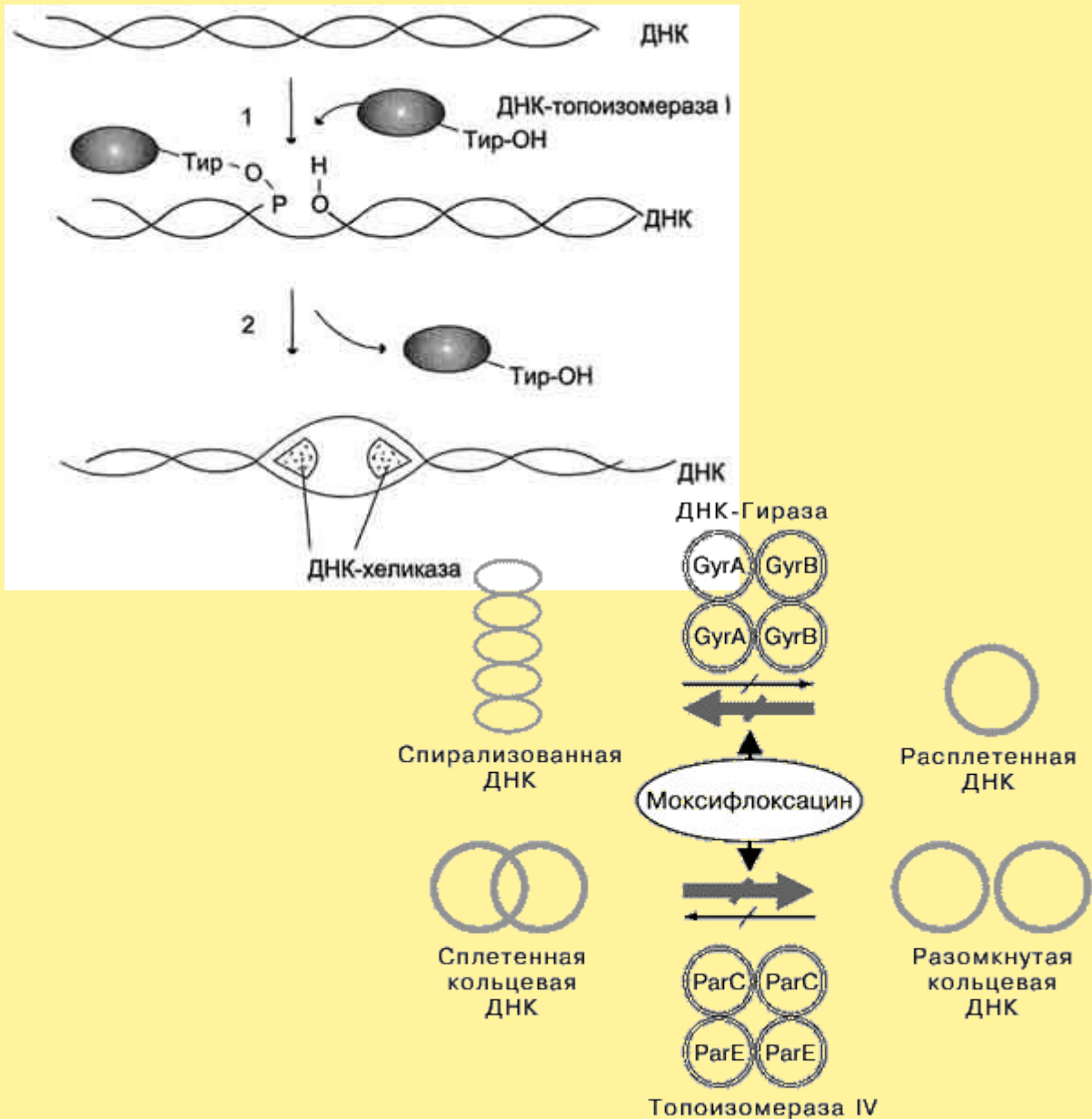
в) *трифторированные*: флероксацин

на препараты

- первого поколения: офлоксацин*, ломефлоксацин*
- второго поколения: левофлоксацин*, спарфлоксацин*, †
- третьего поколения: моксифлоксацин



ФТОРИНОЛОНЫ



- блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, →
- нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК →↓
 - синтез ДНК,
 - репликацию ДНК
- вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий.



СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

- **делящиеся** Гр(+),
- **покоящиеся и делящиеся** Гр(-)
- II и III поколения высокоактивны в отношении
 - **пневмококков** - антипневмококковые (или респираторные) фторхинолоны: **лево-**, **моксифлоксацин***,
 - **внутриклеточных возбудителей** (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M.tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M.avium* и др.),
 - **анаэробных бактерий** (моксифлоксацин).




ФТОРИРОВАННЫЕ ХИНОЛОНЫ

Преимущества:

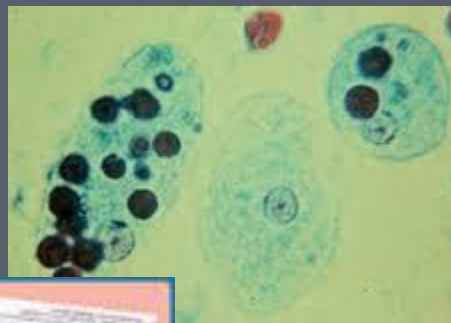
- при пероральном приеме **биодоступность 90%** (пища не влияет на полноту всасывания).
- Хорошо **проникают практически во все органы и ткани** (исключение – ЦНС).
- длительный $T_{1/2}$ → можно назначать 1-2 раза в сутки.

Общие недостатки

- **Невысокая активность** в отношении стрептококков, пневмококков, энтерококков, хламидий, микоплазм, микобактерий туберкулеза.
 - **Отсутствие эффекта** при лечении инфекций, вызванных спирохетами, листериями и большинством анаэробов.
 - Противопоказаны детям до 14 лет, беременным и кормящим грудью, т.к. **замедляют развитие хрящевой ткани.**
- 

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

| при совместном применении с | | |
|---|---|--|
| с антацидами и др. препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута | образование невсасывающихся хелатных комплексов. | ↓ биодоступность хинолонов |
| Пипемидовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин | могут замедлять элиминацию. | метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов |
| НПВС, пр-ми нитроимидазола и метилксантинами | | ↑ риск нейротоксических эффектов хинолонов |
| производными нитрофурана | следует избегать комбинаций этих препаратов. | Хинолоны проявляют антагонизм |
| Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин | ↓ метаболизм не прямых антикоагулянтов в печени, | ↑ протромбинового времени и риску кровотечений |
| препаратами, удлиняющими интервал QT | ↑ риск развития сердечных аритмий. | фторхинолоны |
| глюкокортикоидами | ↑ риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей. | |
| с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), | ↑ риск кристаллурии и нефротоксических эффектов. | ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина |
| с азлоциллином и циметидином | ↓ канальцевой секреции | ↓ элиминация фторхинолонов |



ОКСИХИНОЛИНЫ

Производные 8-оксихинолина – синтетические химиотерапевтические средства с антибактериальной, противогрибковой и антипротозойной активностью.

8-ОКСИХИНОЛИНЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ

| Инфекции ЖКТ | Инфекции МВП |
|---|--|
| <p>хлор-йод-оксихинолин (энтеросептол), дибром-оксихинолин (интестопан), хиниофон (ятрен) и хлорхинальдол (2 Cl).</p> <p>мексаформ (энтеросептол + фанхинон + оксифенония бромид).</p> <p>мексаза (энтеросептол + фанхинон + бромелин и панкреатин + дигидрохололевуую кислоту)</p> <p><i>Интетрикс</i> (тилброхинол + тилихинол +тилихинол N- додецилсульфат),</p> | <p>нитроксолин (5-НОК).</p> |
| <p>антипротозойное действие: кишечный амебиаз антибактериальное</p> | <p>действует на Gr(+) и Gr(-) бактерии, грибы рода Candida</p> |

8-ОКСИХИНОЛИНЫ

- Устойчивость микроорганизмов к 8-оксихинолинам развивается медленно.
- Перекрестная резистентность с антибиотиками и антимикробными ЛС других фармакологических групп практически отсутствует.

Механизм действия:

- образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами → ↓ синтез нуклеиновых кислот и репликацию ДНК;
- образуют комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки → ↓ окислительно-восстановительные процессы в клетке, синтез мембранных белков и дыхательных ферментов.



ЗНАЧЕНИЕ ЭТОЙ ГРУППЫ В АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ОГРАНИЧЕНО ИЗ-ЗА:

- низкой клинической эффективности;
- недостаточно изученными механизмом действия и фармакокинетикой; токсикологических свойств.

Нежелательные эффекты:

- Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.
- ЖКТ: нарушение аппетита, тошнота, рвота.
- Печень: повышение активности трансаминаз.
- ЦНС: головная боль, головокружение, парестезии, **полинейропатии**, нарушение зрения, вялость, заторможенность, ретроградная амнезия.
- При **длительном использовании** возможно развитие подострой **миелооптической нейропатии** (проявляется тяжелыми периферическими полиневритами, атрофией зрительного нерва).





СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сульфаниламиды (лат. *sulfanilamidum*) — пара-аминобензосульфокислоты.

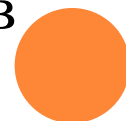
СУЛЬФАНИЛАМИД ПРОНТОЗИЛ (красный стрептоцид) - первым препаратом этой группы и первым в мире синтетическим антибактериальным препаратом.

Сульфаниламиды (СФА)

| Для системного применения | Для местного | Плохо всасывающиеся | Салазосульфаниламиды |
|---|---|---|---|
| <p><i>короткого действия (4-6 р/сут)</i> – сульфадимидин сульфаниламид (стрептоцид), сульфатиазол (норсульфазол), сульфакарбамид (уросульфан), сульфаэтидол (этазол)</p> | <p>сульфацетамид Na (сульфацил натрия) сульфапиридазин Na сульфадиазин серебра сульфатиазол серебра</p> | <p>сульфагуанитидин (сульгин) фталилсульфапиридазин (фтазин) фталилсульфатиазол (фталазол)</p> | |
| <p><i>средней продол-ти (1 р/сут)</i> сульфадиметоксин; сульфамонотоксин.</p> |  | | <p>сульфасалазин салазодиметоксин салазопиридазин</p> |
| <p><i>длит-го ($t_{1/2}$ 24 – 48 ч):</i> сульфапиридазин, сульфаметоксазол <i>сверхдл-го ($t_{1/2}$ 65 часов):</i> сульфален (1 раз в 7-10 дн).</p> | | | |
| <p>бактериал. и протозойные инфекции</p> | <p>гнойные бактериал. инф-ии кожи и слизистых</p> | <p>о. бактериальные кишечные инф-ии</p> | <p>неспецифический язвенный колит б-нь Крона, РА</p> |

ФАРМАКОКИНЕТИКА СФА

- **связывание** препаратов с белками плазмы крови (могут конкурировать за связывание с другими ЛС) и способностью к реабсорбции в почечных канальцах.
- **хорошо проникают в ткани** (СФА короткого действия проникают быстрее, чем препараты пролонгированного действия).
- хорошо **проникают через ГЭБ** (кроме сульфадиметоксина) .
- 1-й путь **биотрансформации – ацетилирование** - зависит от свойств препарата и от генетических особенностей ферментных систем макроорганизма (быстрые и медленные ацетиляторы).
- 2-й путь **биотрансформации, - глюкуронизация** (глюкуроновые метаболиты хорошо растворимы в воде, в почках не реабсорбируются)



СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ:

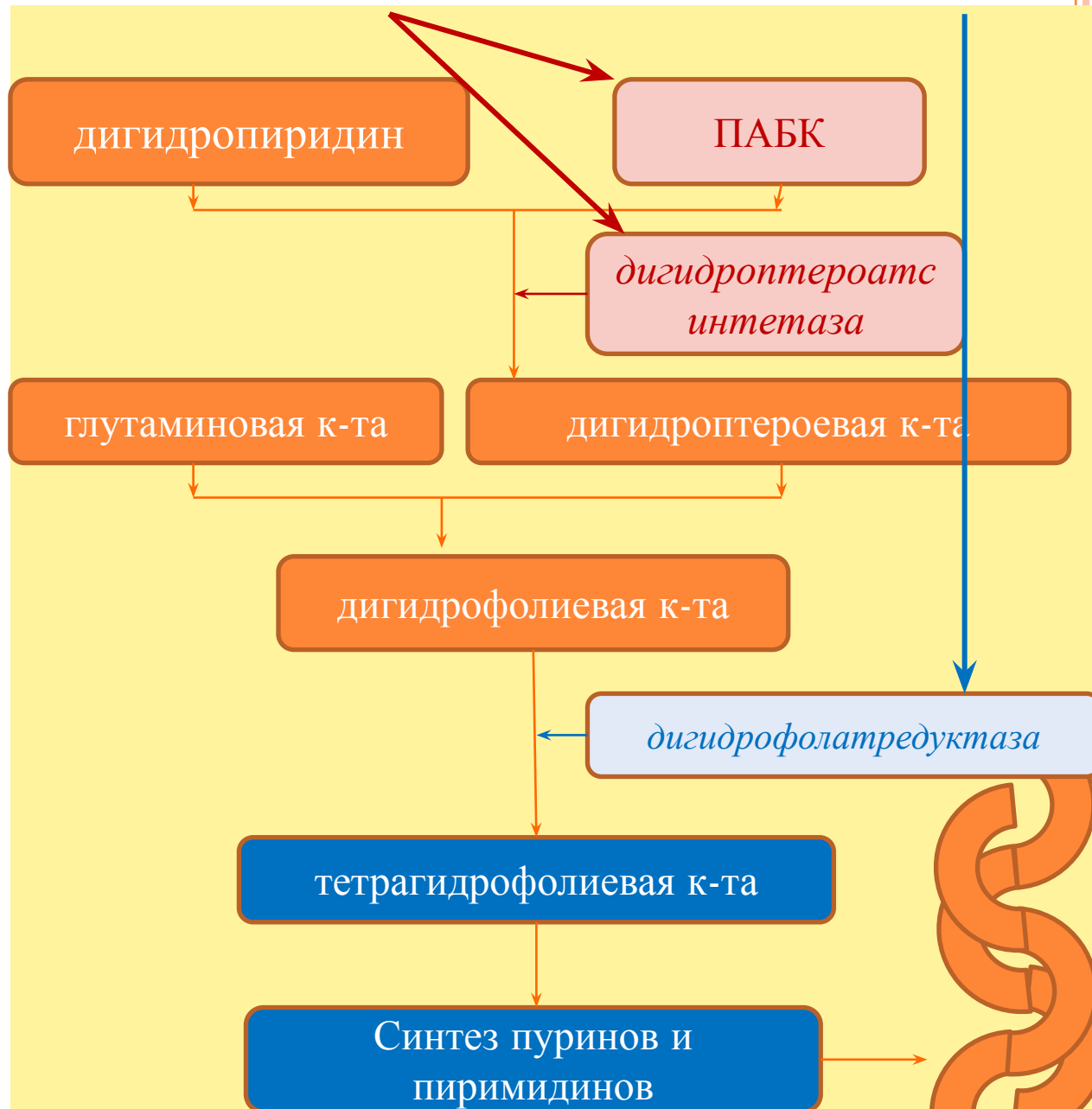
- Гр(+); Гр(-) кокки,
- Гр(-) палочки: гемофильные палочки, легионеллы (возбудители инф-х болезней дыхательных путей)
- возбудитель холеры;
- **хламидии;**
- **токсоплазма; малярийный плазмодий;**
- пневмоцисты,
- аэромонады (факультативно-анаэробные Гр(-) зубактерии из сем. Vibrionaceae),
- актиномицеты, **нокардии** (возбудители глубоких системных микозов).

Ограниченное действия в отношении:

- синегнойной палочки,
- бруцеллы,
- энтерококков.



Сульфаниламиды и диаминопиримидины



Механизм действия:

нарушают синтез фолиевой кислоты в микробной клетке-действуют б/статически.

- конкурируют с ПАБК (м/о утилизируют СФА вместо ПАБК)
- конкурентно ↓ фермент - дигидроптероатсинтетазу → ↓ синтеза ДГФК в клетках м/о-ов
- при сочетании с диаминопиримидинами (триметопримом, пириметамином),
- действующими на этапе - превращения ДГФК в ТГФК – б/цидный,



ОСОБЕННОСТЬ

- Препараты **действуют только в высоких концентрациях** (концентрация препарата в месте действия должна превышать концентрацию ПАБК в десятки и сотни раз)
- В средах с высокими концентрациями ПАБК противомикробная активность препаратов снижается (**нецелесообразно использовать в гнойном очаге**)
- **Микроорганизмы становятся резистентным** к действию СФА, если синтезируют ПАБК в больших количествах.
- СФА **малотоксичны для животных клеток** (в том числе для клеток человека - не происходит синтез ДГФК, она захватывается готовой).



нежелательные эффекты

- кристаллизация ацетилированных метаболитов в почках и мочевыводящих путях.
- гемолитическая анемия
- у новорожденных и грудных детей могут вызвать метгемоглобинемию за счет окисления фетального гемоглобина.
- при гипербилирубинемии, вытесняя билирубин из связи с белками, могут способствовать реализации его токсического действия.
- не могут быть использованы в последнем триместре беременности и в период лактации (вызывают желтуху у плода и новорожденных).
- быстрое развитие устойчивости;
- реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, узловатая эритема, васкулит).
- лейкопения, тромбоцитопения;

комбинированные препараты СФА с диаминопиримидинами

Сульфаметоксазол + ТРИМЕТОПРИМ 5:1 -
ко-тримоксазол (бисептол, бактрим, гросептол).

Применение: как лекарственное средство I ряда при инфекциях дыхательных путей; мочевыводящих путей; ЖКТ.

Противопоказания:

- беременность, лактация
- дети до 3 месяцев.
- Нарушения функции почек (развитие интерстициального нефрита)
- Заболевания ЦЖ – нарушения функции
- Заболевания системы крови

Сульфадоксин + ПИРИМЕТАМИН
(фансидар) - пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, малярия тропическая лекарственноустойчивая



ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ

| | |
|---|--|
| Новокаин, анестезин, фолиевая к-та | Антагонисты СФА |
| Аскорбиновая к-та, метионин | ↑ кислотности мочи риск развития кристалурии |
| НПВС, непрямые антикоагулянты, синтетические антидиабетические и др. ЛС | Конкуренция за связывание с белками |

РАЦИОНАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ

| | |
|---|---|
| Бактериостатические АМС | Расширение спектра действия |
| Полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель) | ↑ эффективности и ↓ НЭ СФА (аллергических р-й, гепатита, кандидоза) |
| | |
| | |



ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

1. Хиноксидин (таблетки),
2. Диоксидин (внутривенно, внутрь полостей)



Спектр действия:

Препараты обладают **бактерицидным действием**

- протей, синегнойная палочка,
- палочка клебсиеллы (Фридлендера - бактерий-возбудителей воспаления легких и местных гнойных процессов),
- кишечной и дизентерийной палочек, сальмонелл,
- стафилококков, стрептококков,
- возбудителей газовой гангрены.
- Действует на штаммы, устойчивые к другим химиотерапевтическим препаратам.

Применяются:

- Инфекций мочевыводящих путей
- Желчевыводящих путей
- Легких и плевры
- Сепсис
- Местное применение при ожогах и язвах, при тяжелых формах гнойно-некротических процессов
- В детской практике не показаны.

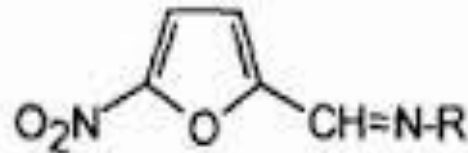
Побочное действие:

- Диспепсические расстройства
 - Аллергии
- 



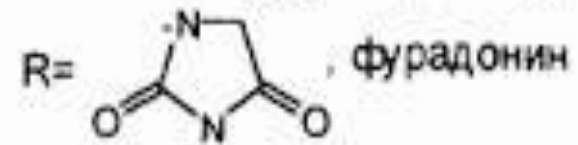
НИТРОФУРАНЫ

Антибактериальные средства

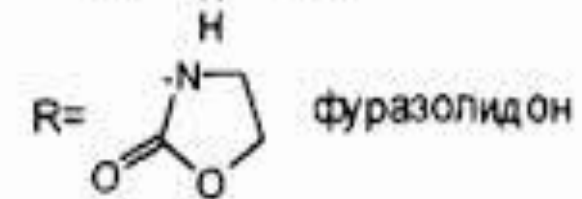


R= -NHCONH₂, фурацилин,

R= -NHCOC₆H₄OH-p, нифуроксазид,



фурадонин



фуразолидон

НИТРОФУРАНЫ

местно для лечения и профилактики *гнойно-воспалительных процессов*, а также для промывания полостей - нитрофура́л (фурацилин), хинифурил

ЛС системного действия

нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин, фуразолин.

создающие ↑ концентрации в содержимом кишечника:

фуразолидон, нифуроксазид, нифурател;

комбинированное ЛС

- нистатин /нифурател.

- ↓ м/о, которые обладают редуктазами, → (летальный синтез) повреждают клеточную стенку, цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и ряд других б/х процессов → ↓ функция цитоплазматической мембраны и возникает бактерицидный эффект.
- сами нитрофураны и их восстановленные метаболиты могут образовывать комплексы с нуклеиновыми кислотами → ↓ синтеза ряда белков - место бактериостатического действия.
- ↑ сопротивляемость организма к инфекции (↑ фагоцитарного индекса лейкоцитов и титра комплемента).
- м/о теряют способность вырабатывать антифаги и теряют устойчивость к фагоцитозу.
- ↓ продукцию м/о-ми токсинов, → ↓ явления токсикоза при сохранении возбудителя инфекции в организме.



Антимикробная активность:

- Гр(-) Enterobacteriaceae: дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, паратиф, шигеллез, холера
- Гр(+) Staphylococcus spp., Streptococcus spp.
- Простейшие: T. vaginalis, Giardia = Lamblia, кишечный амебиаз

Побочные эффекты:

- аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек)
- лейкопения
- снижение агрегации тромбоцитов,
- нарушение менструального цикла.
- диспепсические реакции
- полинейропатия
- метгемоглобинемия, гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6 фосфат дегидрогеназы
- тетрамоноподобный эффект

Показания:

- инфекции мочевыводящих путей: уретрит, цистит.
- кишечные инфекции
- местная гнойная инфекция: инфицированные раны, конъюнктивит, отит. вагинитов, циститов (внутриполостное введение, спринцевания).

Профилактика инфекций

Нитрофураны применяют (внутрь или местно) при операциях на мочевыводящих путях, при цистоскопии, катетеризации.





НИТРОИМИДАЗОЛЫ

Химическое строение антимикробных препаратов группы 5-НИМЗ.



| | R ₁ | R ₂ |
|--------------|---|-----------------|
| Метронидазол | CH ₂ CH ₂ OH | CH ₃ |
| Тинидазол | CH ₂ CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅ | CH ₃ |
| Орнидазол | CH ₂ CH(OH) CH ₂ Cl | CH ₃ |
| Секнидазол | CH ₂ CH(OH) CH ₃ | CH ₃ |
| Ниморазол | CH ₂ CH ₂ - N ⁺ D | H |

НИТРОИМИДАЗОЛЫ

| Метронидазол (трихопол, флагил) | Орнидазол (тиберал) секнидазол | Тинидазол (фазижин) | тернидазол |
|---|--------------------------------------|--|----------------------------|
| $T_{1/2}$ 6-8 час. Проникает через ГЭБ. Частично выводится желчью. | $T_{1/2}$ 10-12 час | $T_{1/2}$ 12-14 час. Выводится с мочой в неизменном виде. | для местного применения |



НИТРОИМИДАЗОЛЫ

Спектр активности:

- активны в отношении большинства **анаэробов** Гр(+)/(-): бактероидов (включая *B.fragilis*), клостридий (включая *C.difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.niger*, *G.vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*.
- **Простейшие:** *T.vaginalis*, *E.histolytica*, *G.lamblia*, *L.intestinalis*, *E.coli*, *Leishmania* spp., *H.pylori*.
- Наблюдается значительная устойчивость трихомонад к нитроимидазолам (за исключением орнидазола) ← трихомонады выделяют ферменты, разрушающие метронидазол, тинидазол.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- тетурамоподобный эффект
- полинейропатия
- стоматит, металлический привкус во рту
- тошнота
- лейкопения

Механизм действия:

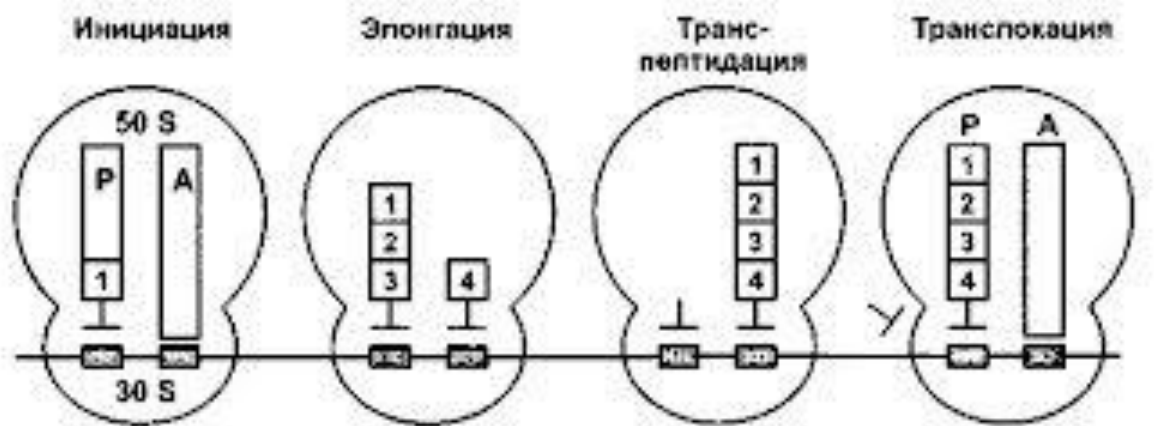
Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.



ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид — первый представитель нового класса синтетических антимикробных средств — оксазолидинонов.





связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки.

воздействует на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S- и 50S-субъединицей рибосом), в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛИНЕЗОЛИДА

не отмечается перекрестной устойчивости м/о к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, АГ, тетрациклины и хлорамфеникол).

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Чувствительные микроорганизмы:

- ▢ *Гр(+)* аэробы: (включая гликопептидрезистентные штаммы и штаммы с перекрестной чувствительностью к пенициллину и пенициллинрезистентные штаммы);
- ▢ *Гр(-)* аэробы: *Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*;
- ▢ *Гр(+)* анаэробы: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus* spp.;
- ▢ *Гр(-)* анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp.;
- ▢ другие: *Chlamydia pneumoniae* .

Умеренно чувствительные микроорганизмы:

- ▢ *Legionella* spp ., *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* spp .

Резистентные микроорганизмы :

- ▢ *Neisseria* spp ., *Pseudomonas* spp .

ПРИМЕНЯЕТСЯ

- ▢ в виде внутривенной инфузии и е для приема внутрь;
- ▢ хорошо проникает в кожу и мягкие ткани, легкие, сердце, кишечник, печень, почки и цнс и умеренно — в синовиальную жидкость, кости, желчь;
- ▢ метаболизируется в печени путем окисления

ПРИМЕНЯЕТСЯ

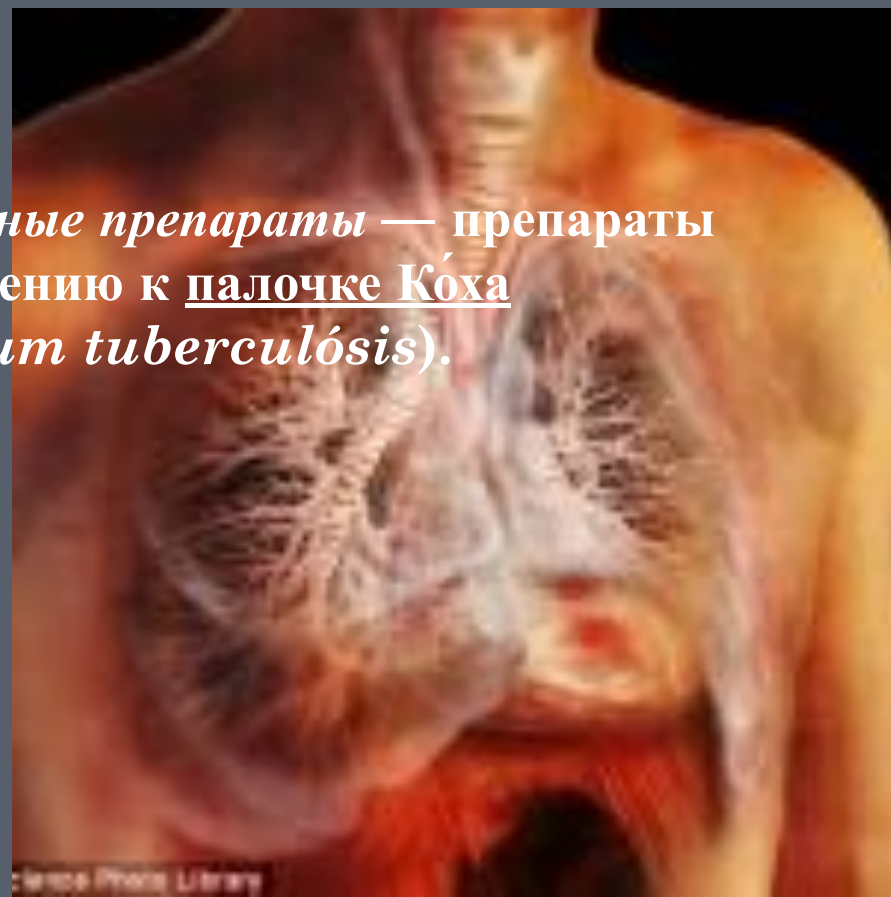
- ▢ тяжелая внебольничная или госпитальная пневмония;
- ▢ осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей в амбулаторной практике;
- ▢ осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- ▢ бактериемия или сепсис;
- ▢ интраабдоминальные инфекции;
- ▢ инфекционный эндокардит.





ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

*Противотуберкулёзные препараты — препараты активные по отношению к палочке Ко́ха (лат. *Mycobactérium tuberculósis*).*



| ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ | I группа - высокой эффективности: оказывают максимальный эффект при минимальной токсичности | II группа — средней эффективности более токсичны: | III группа — с низкой эффективностью: |
|-------------------------|--|---|--|
| Синтетические | <i>гидразиды изоникотиновой кислоты</i> изониазид, фтивазид | <i>производные разных химических групп:</i> этамбутол, пиразинамид протионамид, этионамид | <i>производные ПАСК:</i> натрия парааминосалицилат <i>производные разных химических групп:</i> тиоцетазон |
| ХИНОЛОНЫ: | | офлоксацин и др. | |
| антибиотики: | <i>ансамицины:</i> рифампицин, рифамицин, рифабутин | стрептомицин, канамицин, циклосерин, | флоримицин; виомицин |

На клиническую эффективность основных противотуберкулезных препаратов влияют и *особенности локализации возбудителя* туберкулеза

- при **внеклеточной локализации МБТ** наиболее эффективны рифампицин, изониазид и стрептомицин (преобладание **экссудативной тканевой реакции**).
- при **внутриклеточной** — рифампицин, пиразинамид и изониазид (**для продуктивных воспалительных изменений**)



КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

| Число компонентов | Торговое название | Компоненты |
|-------------------|--|---|
| 2- | Рифинаг | рифампицин + изониазид |
| | Фтизоэтам | изониазид + этамбутол |
| | Фтизопирам | изониазид + пиразинамид |
| 3- | Рифакомб | рифампицин + изониазид + В ₆ |
| | Рифакомб плюс, Рифатер, Трикокс | рифампицин + изониазид + пиразинамид |
| | Майрин | рифампицин + изониазид + этамбутол |
| 4- | Майрин II | рифампицин + изониазид + этамбутол + пиразинамид |



Механизм действия

- является пролекарством - микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который,, **нарушает превращение дельта 2 - ненасыщенных жирных кислот в миколовую кислоту.**
- является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода.
- ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и подавляет синтез миколовой кислоты (основного компонента клеточной мембраны микобактерий туберкулеза).



- Действует на возбудителей, расположенных вне- и внутриклеточно (внутриклеточные концентрации в 50 раз превышают внеклеточные).
- Действует бактерицидно на МБТ в стадии размножения и бактериостатически на покоящиеся МБТ.
- *Mycobacterium tuberculosis*
- активен в отношении небольшого количества штаммов *Mycobacterium kansasii*

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ИЗОНИАЗИДА

- Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, раздражительность, инсомния, энцефалопатия, полиневрит, парестезия,
- Со стороны ССС и крови:* сердцебиение, повышение системного и легочного АД, усиление ишемии миокарда; агранулоцитоз, гемолиз (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), сидеробластная или апластическая анемия, тромбоцитопения.
- Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, тошнота, рвота, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, токсический гепатит.
- Со стороны мочеполовой системы:* гинекомастия, меноррагия, дисменорея.
- Аллергические реакции:* эозинофилия, кожная сыпь.



Группа АНСАМИЦИНОВ



- **Природные:** рифамицин
- **Полусинтетические:** рифампицин, рифабутин

Фармэфект: бактерицидный

Механизм действия: специфические ингибиторы синтеза РНК

Спектр активности: широкий, Гр « + », Гр « - »



ЭТАМБУТОЛ

Противотуберкулезное средство II ряда.

Оказывает **бактериостатическое действие** только на *Mycobacterium tuberculosis*,

Активен только в отношении интенсивно делящихся бактерий.

Механизм действия: проникая в микобактерии, нарушает синтез РНК.

Побочное действие:

- ▣ *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* головокружение, депрессия, периферический неврит,, нарушения цветового восприятия (в основном зеленого и красного цвета), уменьшение центральных и периферических полей зрения,.
- ▣ *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, потеря аппетита.
- ▣ *Со стороны костно-мышечной системы:* артрит.
- ▣ Аллергические реакции: кожная сыпь.



ПИРАЗИНАМИД

- бактериостатическое или бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis* в зависимости от концентрации.
- Сохраняет активность только при кислом значении рН (5,6 или ниже).
- Эффективен при впервые выявленном деструктивном туберкулезе, казеозном лимфадените, туберкуломе и казеозно-пневмонических процессах.
- Уменьшает выведение мочевой кислоты и уратов, может вызывать гипергликемию.

Побочные действия:

- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту, **нарушение функций печени**
- У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессия;
- *Со стороны ССС и крови (кроветворение, гемостаз):* тромбоцитопения, сидеробластная анемия, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.
- *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия.
- *Со стороны мочеполовой системы:* дизурия, интерстициальный нефрит.
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница.



Лекарственные взаимодействия

| | | |
|--|--|---|
| Рифампицин индуктор микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450 | ускоряет метаболизм многих лекарственных препаратов: | непрямых антикоагулянтов, пероральных контрацептивов, глюкокортикоидов, пероральных противодиабетических средств; дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола, флуконазол |
| Пиразинамид в результате воздействия на печеночный или почечный клиренс | снижает концентрацию в плазме крови | рифампицина |
| Витамин В ₆ и глутаминовая кислота | уменьшают вероятность побочных эффектов, | изониазидаИзониазид вступает в конкурентные отношения с ферментом пиридоксалькиназой и угнетает процесс образования пиридоксальфосфата. Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов. |
| ингибиторы МАО | увеличивают. | |

ЛАБОРАТОРНЫМ КРИТЕРИЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО- БАКТЕРИОВЫДЕЛИТЕЛЯ

- Главным - **уменьшение массивности бактериовыделения** методом люминесцентной микроскопии и/или культуральными методами.
- морфологическое исследование периферической крови; токсические побочные реакции часто проявляются моноцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, редко - анемия, лейкопения или тромбоцитопения;
- исследование мочи и ежемесячное биохимическое исследование крови (билирубин, трансаминазы). **контролировать уровень билирубина, АЛТ, АСТ и мочево́й кислоты.**



В СВЯЗИ С ВЫСОКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ, В ФТИЗИАТРИИ АКТИВНО ПРИМЕНЯЮТСЯ

- гепатопротекторы.
- Проводят детоксикацию реосорбилактом и ацетилцистеином.
- Для **поддержания сердечной мышцы** используют препараты, содержащие калий (панангин).
- С целью профилактики **периферической нейропатии** и других побочных явлений со стороны нервной системы, применяют витамины группы **В**, глутаминовую кислоту и АТФ в виде натриевой соли

