

С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті
Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова
Кафедра: Фтизиопульмонология

*Тема : Побочные эффекты
противотуберкулезных
препаратов первого ряда.*


Выполнила: Пернебаева С.Б.

Группа: 13-025-1

Курс: 5

Факультет: ЖМ

Руководитель: Макулбаева У.Т.



- Побочное действие противотуберкулезных препаратов — одна из главных причин недостаточной эффективности химиотерапии. Возникая в процессе комбинированной химиотерапии, они существенно ограничивают ее возможности и снижают эффективность лечения больных туберкулезом легких по основным показателям — срокам прекращения бактериовыделения и частоте закрытия каверн.

Принципы лечения туберкулеза

- Своевременное начало лечения
- Длительное лечение
- Комплексное лечение
- Контролируемое лечение
- Рациональные организационные формы лечения, удобные для больного



Свойства противотуберкулезного средства — залог высокой эффективности:

- *Хорошее проникновение во все органы и ткани*
- *Влияние на микобактерии, находящиеся внутриклеточно*
- *Влияние на атипичные формы микобактерий*
- *Влияние на микобактерии, которые находятся в латентной фазе развития (L-формы)*

Лечение больных на туберкулез

- Химиотерапия туберкулостатическими средствами
- Гигиенческий режим
- Диета
- Фитотерапия
- Санаторно-климатическое лечение
- Коллапсотерапия
- Хирургические методы
- Другие медикаменты

Стандартные режимы химиотерапии

- 1, 3 режимы – для впервые выявленных, не получавших ранее лечение
- 2а, 2б – для рецидивов и др. случаев повторного лечения:
2а – при невысоком риске МЛУ
2б – при высоком риске МЛУ
- 4 режим – для подтвержденных случаев МЛУ ТБ
- 1-3 режимы эффективны при туберкулезе с чувствительностью микобактерий к препаратам 1 ряда

Препараты основного (первого)ряда:

- Изониазид (H)
- Рифампицин (R)
- Пиразинамид (Z)
- Этамбутол (E)
- Стрептомицин (S)

Изониазид

- Угнетает синтез миколиевых кислот, которые являются важным компонентом клеточной стенки и фактором кислоторезистентности микобактерий
- Ингибирует синтез фосфолипидов и повреждает мембраны МБТ
- Образует хелатные соединения из двухвалентными катионами
- Повреждает образование РНК и ДНК
- Ингибирует окислительные процессы
- Действует на МБТ, которые находятся в состоянии активного размножения, находящиеся внутри- и внеклеточно
- проникает во все органы, ткани, полости, каверны

Изониазид

- *Внутрь – 0,45-0,9 г 1 раз/сутки
(10 мг/кг)*
- *В/в капельно - 0,15-0,18 % растворы*
- *Эндобронхиально, промывание полостей,
свищи – 5-10%*
- *100 % биодоступность при применении
внутри*

Побочное действие изониазида (5-18 % больных)

- ЦНС – головная боль, эйфория, бессонница, умопомрачение
- периферические невриты (производные ГИНК – антивитамины В₆), профилактика – 50 мг вит. В₆ каждый день
- аллергия (лечение – противогистаминные)
- сердце – тахикардия, аритмии
- диспепсические расстройства, стоматит
- гепатиты

Рифампицин

- бактерицидное действие, широкий спектр действия (стафило-, стрептококки, *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*, *M. leprae* и др.)
- повреждает синтез белков МБТ
- действует на внутри- и внеклеточные МБТ
- проникает во все органы, участки поражения (молекула неионизирована)
- концентрация в органах в 3-4 раза превышает плазменную

Рифампицин

- *0,6 г 1 раз в сутки натощак*
- *энтеро-гепатическая рециркуляция*
- *индуцирует микросомальную ферментную систему печени → аутоиндукция → возрастание метаболизма рифампицина*

Рифампицин



Побочное действие рифампицина

1. «Гриппозный» синдром: озноб, недомогание, головная боль и боль в костях.
2. Тромбоцитопения, пурпура, снижение концентраций тромбоцитов и геморрагии.
3. В данной ситуации необходимо немедленно приостановить лечение.
4. Респираторный и шоковый синдромы: одышка, хрипы в легких, падение кровяного давления, коллапс.
5. Острая гемолитическая анемия и почечная недостаточность.
6. Абдоминальный синдром.
7. Анафилактический шок.

Рифабутин (микобутин)

- широкий спектр действия
- активность в 10 раз выше, чем рифампицина
- действует на внутри- и внеклеточные МБТ
- концентрация в органах в 5-10 раз выше, чем в плазме, в нейтрофилах – в 9 раз, в моноцитах – в 15 раз
- действует на атипичные формы микобактерий (*M. avium complex* и др.)
- $T^{1/2}$ 35-40 часов
- Внутрь – 0,45 г 1 раз/сутки

Побочное действие рифабутина

- *диспепсические расстройства, гепатит, желтуха*
- *лейко-, тромбоцитопения, анемия (особенно при комбинировании с изониазидом)*
- *артралгия, миалгия*
- *аллергические реакции (в т.ч. редко – анафилактический шок)*
- *оборотный увеит (поражение сетчатки глаза)*

Стрептомицин

- широкий спектр действия
- действует только на МБТ, находящиеся внеклеточно
- не всасывается в ЖКТ
- концентрация в тканях в 25-40 раз ниже, чем в крови
- не проникает в каверны, очаги, через ГЭБ

Стрептомицин применяют:

- *в/м (стрептомицина сульфат)*
- *эндолюмбально (стрептомицин-хлоркальциевый комплекс)*
- *в полости, свищи, эндобронхиально*
- *1 г/сутки – “свежие” формы туберкулеза*

Побочное действие стрептомицина

- Стрептомицин, канамицин, капреомицин оказывают значительное аллергизирующее влияние на организм; меньшим действием обладает стрептомицин. Гиперсенсibilизация чаще всего проявляется эозинофилией, несколько реже повышением температуры тела, высыпаниями на коже, отеком Квинке, бронхоспазмом.
аллергические реакции
- *ототоксическое действие*
- *периферические невриты*
- *нефротоксическое действие*

Этамбутол

- *действует на атипичные микобактерии*
- *на внутри- и внеклеточные МБТ, которые быстро размножаются*
- *депонирруется в эритроцитах*
- *проникает во все органы и ткани, в каверны*
- *внутри 1,2-1,6 г 1 раз в сутки*

Побочное действие этамбутола (1-2 %)

- *ретробульбарный неврит зрительного нерва (нарушение цветового зрения – зеленого, красного, нечеткость) – не назначают детям до 12 лет*
- *бронхоспазм*

Проблема мультирезистентного туберкулёза набирает обороты. При снижении общей заболеваемости доля множественной лекарственной (МЛУ - ТБ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ- ТБ) растёт. В последние годы проводится значительная научно - исследовательская работа, направленная на разработку новых противотуберкулёзных препаратов. Бедаквилин и деламамид стали двумя новыми противотуберкулёзными препаратами.

Бедаквидин

- **Фармакодинамика:**
- Препарат относится к классу противотуберкулезных препаратов - диарилхинолином. Оказывает бактерицидный эффект за счет ингибирования помпы аденозинтрифосфат-синтазы микобактерий, таким образом разобщая процессы клеточного дыхания микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) и приводя к гибели микробной клетки.

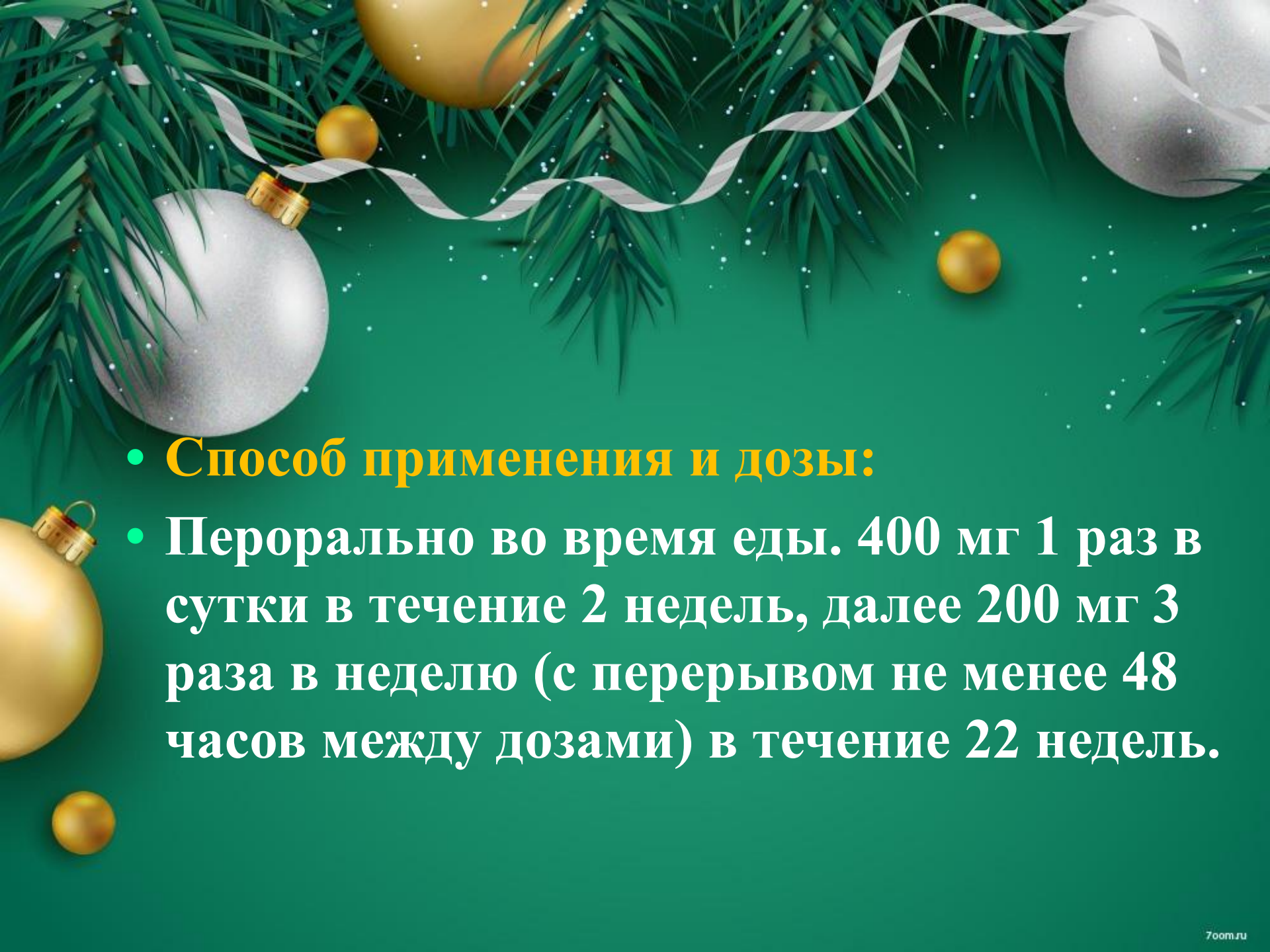
- **Фармакокинетика:**
- Прием пероральный, абсорбция полная, максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 5 часов после приема. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Наибольшая биодоступность достигается при приеме с пищей (до 95%), которая примерно в 2 раза превышает биодоступность при приеме натощак. Таким образом, для повышения биодоступности бедаквилина препарат следует принимать во время еды.

- **Показания:**

- В составе терапии туберкулеза легких у взрослых, который вызван штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

- **Противопоказания:**

- Кормление грудью.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелая печеночная недостаточность (в связи с отсутствием клинических данных по безопасности препарата в этой группе).
- Непереносимость лактозы, глюкозо-лактозная мальабсорбция, дефицит лактозы.
- Беременность.
- Гиперчувствительность.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.

- 
- **Способ применения и дозы:**
 - Перорально во время еды. 400 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, далее 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 часов между дозами) в течение 22 недель.

- **Побочные эффекты:**
- **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боли в мышцах и/или суставах.
- **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности трансаминаз.
- **Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение.
- **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** рвота, тошнота, диарея.
- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

- **Особые указания:**
- Лечение необходимо осуществлять под наблюдением врача.
- Во второй фазе лечения достоверно увеличивается риск летального исхода, в связи с этим данный препарат назначают только в отсутствие эффективности альтернативной терапии.
- Перед началом терапии препаратом и через 2, 12 и 24 недели лечения необходимо проведение электрокардиографического исследования для динамического контроля за интервалом QT.
- Перед началом терапии препаратом необходимо провести оценку концентрации калия, магния и кальция сыворотки крови и скорректировать показатели в случае отклонения от нормальных значений.
- Препарат не применяют для лечения лиц младше 18 лет.

Деламаанид

Новый противотуберкулезный препарат

- Производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола
- Механизм действия
 - Подавляет синтез клеточной стенки МТВ
 - Высокоактивен в отношении внутриклеточных МТВ в макрофагах
- Отсутствует перекрестная устойчивость с каким-либо противотуберкулезным препаратом
- Фармакология
 - Период полувыведения 38 часов
 - Метаболизируется ферментами цитохрома (СУРА4)
 - Метаболиты регулируются альбумином плазмы

Дозировка и описание препарата

Описание препарата

50 мг таблетки в упаковках по 40 таблеток, покрытые пленочной оболочкой в алюминиевом блистере



Дозировка

- 100 мг по 2 раза в сутки (200 мг общая суточная доза) 7 дней в неделю в течение 24 недель
- Можно принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами
- Нужно принимать с легкой закуской

Промежуточное руководство ВОЗ*

Пациенты с МЛУ ТБ, для которых деламаид может иметь особое значение, это:

- Пациенты с дополнительной устойчивостью или непереносимостью к фторхинолонам или инъекционным препаратам и больные ШЛУ ТБ
- Пациенты с обширными поражениями или запущенным заболеванием
- Другие пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода

Использование препарата пациентами с внелегочным МЛУ ТБ может обсуждаться, экстраполируя данные больных легочным ТБ.

Условная рекомендация, очень слабая уверенность в оценках эффективности (как в случае с бедаквилином)

Противопоказания

Категорические

- Известная гиперчувствительность к препарату
- **Baseline** ЭКГ , показывающая QTcF > 500 мс (постоянно); или история синкопальных эпизодов, желудочковой аритмии или тяжелой ишемической болезни сердца
- Сывороточный альбумин < 2.8 g/dL
- Отказ пациента

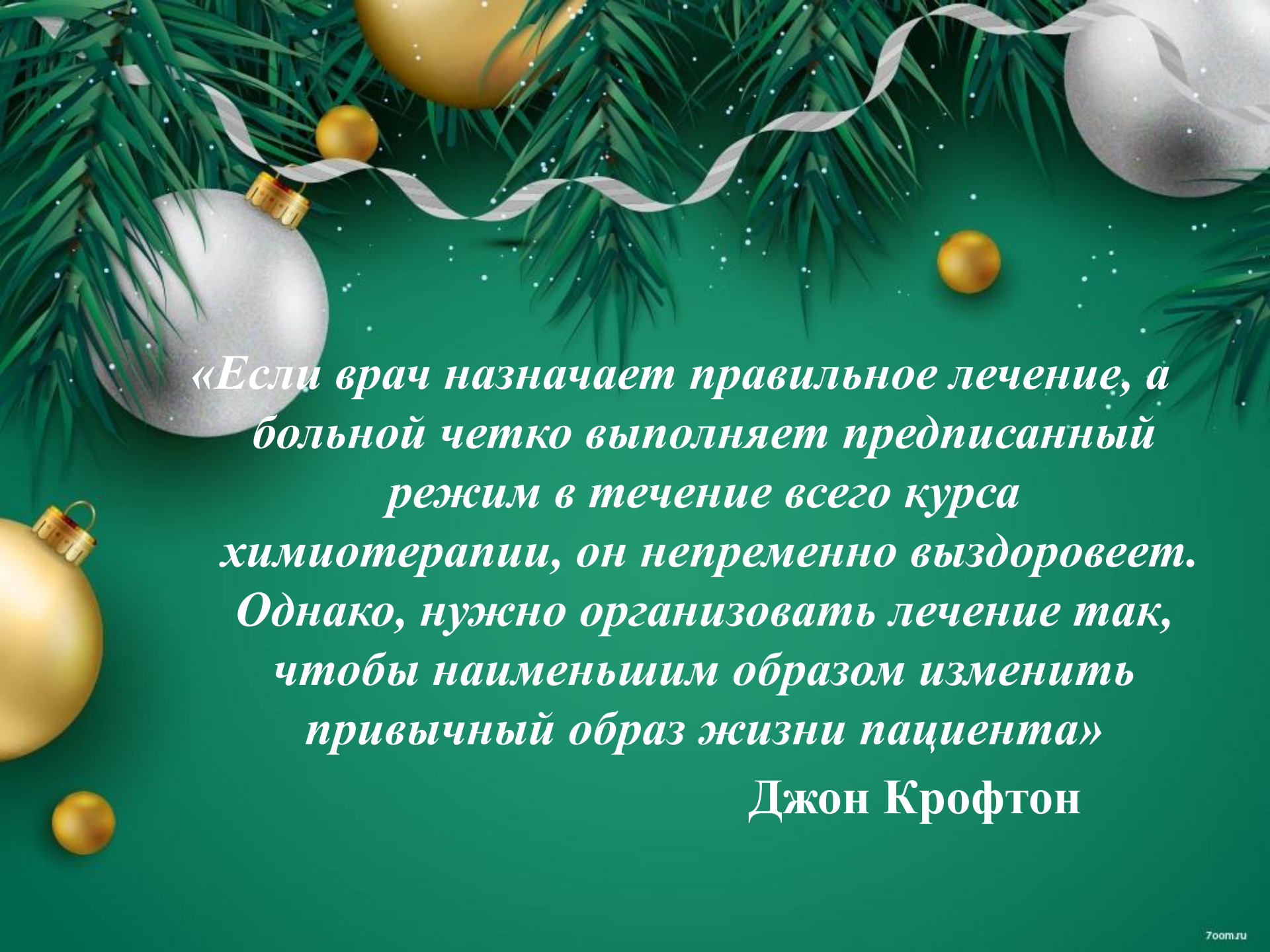
Относительные

- Дети <18 лет
- Беременность или кормление грудью

Соблюдение осторожности

- При использовании с другими препаратами, удлиняющими QT (моксифлоксацин, клофазимин, лопинавир/ритонавир, ондансетрон)
- При использовании сильных индукторов или ингибиторов CYP4A
- Данных об использовании вместе с бедаквилином нет

- Побочные эффекты:
- Наиболее частыми (>10.0% пациентов) нежелательными реакциями при применении деламаида являются тошнота, рвота и головокружение. Другие важные нежелательные реакции это тревога, парестезия и тремор. Удлинение интервала QTc наблюдалось среди пациентов получающих деламаид, но клинические последствия данного явления на более широкой популяции пациентов не известны. Вот почему, особое внимание нужно уделять тому, чтобы кардиотоксичные реакции были вовремя выявлены и адресованы.
- Менее частой, но потенциально серьезной реакцией, связанной с деламаидом является гипоальбуминемия (особенно ниже 2.8 г/л) и/или гипокалиемия, являющаяся основным фактором в удлинении интервала QTc. Поэтому рекомендуется частый мониторинг уровня альбумина, электролитов крови, а также ЭКГ.



«Если врач назначает правильное лечение, а больной четко выполняет предписанный режим в течение всего курса химиотерапии, он непременно выздоровеет. Однако, нужно организовать лечение так, чтобы наименьшим образом изменить привычный образ жизни пациента»

Джон Крофтон

Благодарю за внимание!



ЗНАКОМСТВО