

# Противотуберкулезные средства



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

-Х/Т ЛС, различного химического строения и способа получения, подавляющие рост и жизнедеятельность кислотоустойчивых микобактерий - возбудителей туберкулеза.

## *Туберкулез:*

- Хроническая рецидивирующая инфекция, поражающая чаще всего легкие с образованием гранулем, но возможная в любом органе. Человек заражается от человека аэрогенным путем.

Возбудители: *M. tuberculosis*, *M. bovis*  
(выделены в 1882г).

# Лечение туберкулеза

**Затруднено, т.к. очаги некроза создают благоприятные условия для микобактерий.**

**Факторы, затрудняющие попадание ЛС в микобактерии:**

- казеозные массы блокируют кровеносные сосуды и нарушают проникновение в очаг противотуберкулезных ЛС; в распавшейся ткани сосуды отсутствуют;**
- в очаге поражения воспаленная ткань окружена плотной капсулой;**
- внутриклеточная локализация микобактерий (размножаются в макрофагах);**
- плотная кислотоустойчивая стенка микобактерий, содержащая много липидов;**
- микобактерии быстро вырабатывают резистентность при монотерапии.**

**Длительность лечения 12-18-24мес.**

# Классификация

## Препараты 1 группы (высокой эффективности)

### Синтететики

- Изониазид
- Фтивазид
- Метазид
- Салюзид

### А/Б

- Рифамицин
- Рифампицин
- Рифабутин

↓ только микобактерий  
туберкулеза (некоторые  
препараты – ↓ возбудителей  
проказы)

↓ возбудителей и  
туберкулеза и другую  
микрофлору (широкий  
спектр действия)

# Классификация

## Препараты 2 группы (средней эффективности)

### Синтетика

- Этамбутол
- Этионамид
- Протионамид
- Пиразинамид
- Морфазинамид

### А/Б

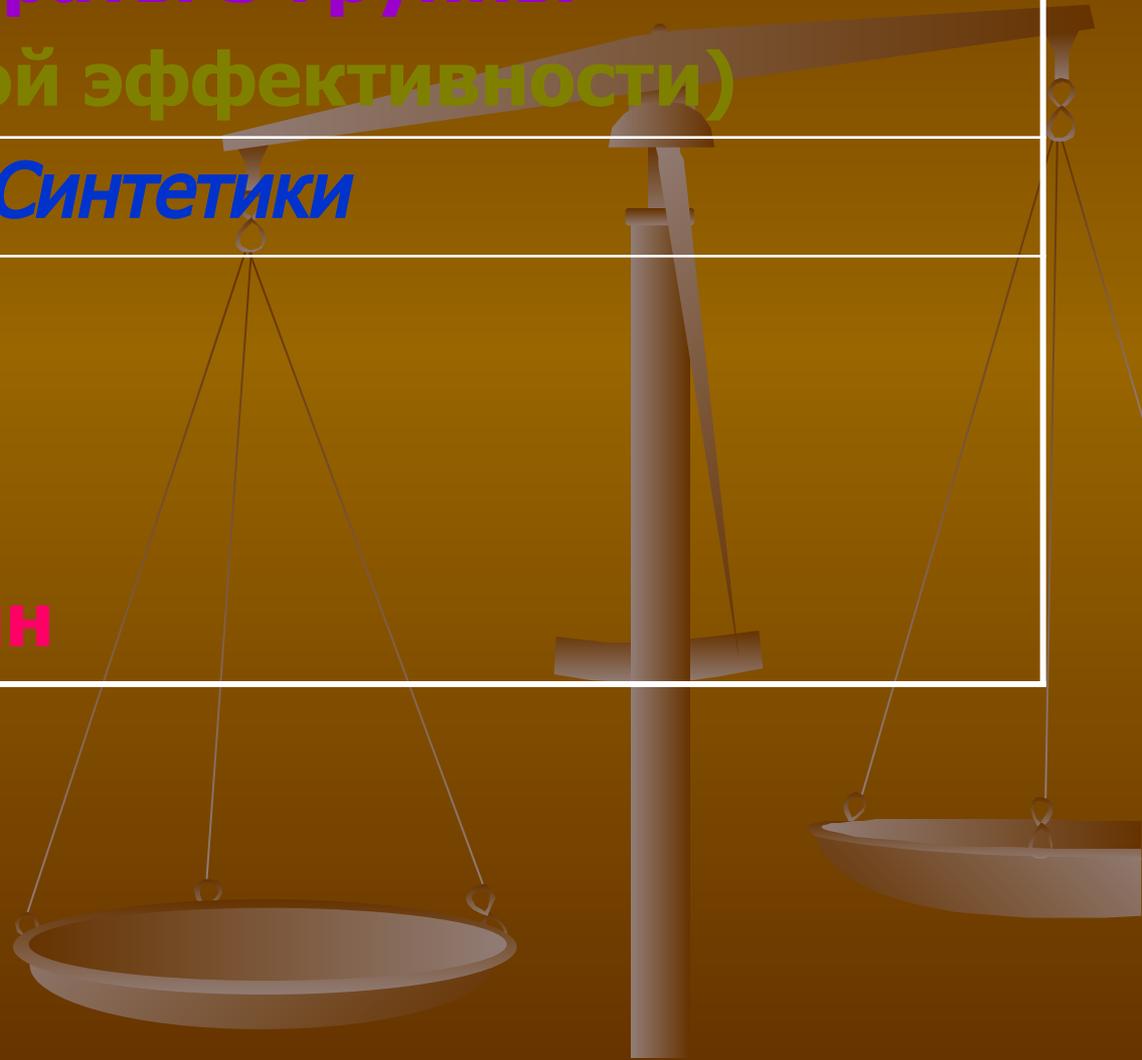
- Стрептомицин
- Канамицин
- Циклосерин
- Капреомицин
- Флоримицин

# Классификация

Препараты 3 группы  
(умеренной эффективности)

Синтетика

- ПАСК Na
- Тиацетазон
- Офлоксацин
- Ципрофлоксацин



# Классификация

## Комбинированные препараты

Микобактерии вырабатывают резистентность через 2-4 мес. лечения каким либо одним препаратом (быстрее к А/Б, медленнее к ПАСК).

Для ↓ скорости развития устойчивости необходимо комбинировать 2 – 3 Х/Т ЛС разного механизма действия

«Рифинаг» - рифампицин + изониазид;

«Комбунекс» - этамбутол + изониазид;

«Рифакомб» - рифампицин + изониазид + пиридоксин;

«Майрин» - рифампицин + изониазид + этамбутол;

«Трикокс» - рифампицин + изониазид + пиразинамид;

«АКТ-ФД» - рифампицин + изониазид + этамбутол + пиразинамид.

# Характеристика препаратов I группы

## Изониазид, Фтивазид, Салюзид, Метазид

### Механизм действия: Производные ГИНК

Нарушает синтез миколовых кислот → ↓ синтез клеточной стенки микобактерий туберкулеза и проказы. ↓ Синтез нуклеиновых кислот.

### Особенности действия:

Действует бактерицидно на персистирующие, быстро и медленно размножающиеся микобактерии, локализующиеся вне- и внутриклеточно (в макрофагах и очагах казеозного распада).

Хорошо проникает во все ткани (каверны легких, кожу, почки, молоко), через ГЭБ (в ликвор). Инактивируются ацетилированием (быстро или медленно). Устойчивость развивается медленно.

### Побочные эффекты:

- Гепатотоксичность (желтуха).
- Дефицит пиридоксальфосфата: периферические невриты, энцефалопатия и судороги (вводить вит. В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>).
- Стимуляция гипофиза и коры надпочечников: синдром Кушинга, гипергликемия, гинекомастия, дисменорея, повышение АД.
- Диспепсия.
- Аллергические реакции (сыпь, дерматит).

# Характеристика препаратов I

## группы

Рифампицин (рифадин, римактан)

Рифабутин (микобутин, ансамицин)\*

**Механизм действия:** А/Б широкого спектра

Угнетают ДНК-зависимую РНК-полимеразу – нарушают синтез РНК микобактериями туберкулеза. ↓ Кокков (Гр+ и Гр-), бактерий кишечной группы (Гр- шигеллы, сальмонеллы, протей) и хламидий.

\*Действует на штаммы устойчивые к рифампицину и атипичные.

**Особенности действия:**

Действуют на быстро размножающиеся микобактерии, локализующиеся вне- и внутриклеточно. Хорошо проникают во все ткани (фагоциты, кавернозные очаги), через ГЭБ (СМЖ).

Устойчивость развивается быстро.

**Побочные эффекты:**

- Гепатотоксичность. - ↑ Изоферменты GYP-450 печени.

- Нефротоксичность. - Окрашивание секретов в красный цвет.

- Аллергические реакции (сыпь). - Тромбоцитопения, нейтропения.

- Диспепсия.

- Гриппоподобный синдром.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Этамбутол (темибутол, миамбутол, диамбутол)

**Механизм действия:** Производные этилендиамина.

Образует хелаты с ионами 2-х валентных металлов.

↓ Синтез РНК → Нарушает синтез клеточной стенки.

↓ Размножение микобактерий. Не действуют на другие бактерии.

**Особенности действия:**

Бактериостатическое действие только на размножающиеся микобактерии, локализующиеся вне- и внутриклеточно, на резистентные штаммы.

Хорошо проникает в большинство тканей, через ГЭБ. Замедляет развитие устойчивости к другим препаратам (комбинировать с ГИНК, рифампицином, ПАСК). Устойчивость развивается медленно.

**Побочные эффекты:**

-Неврит зрительного нерва (↓ остроты и широты поля зрения, нарушение цветового восприятия синего, красного и зеленого цвета).

-Головокружение (атаксия). -Поражение печени, почек. -

Бронхоспазм.

-Периферические полинейропатии. -Диспепсия. -Гиперурикемия.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Этионамид, Протионамид

**Механизм действия:** Производные тиоамида изоникотиновой к-ты.

Похожи по структуре на ГИНК (пиридоксин и никотинамид → Антагонисты вит. РР в синтезе НАД). Встраиваются в цикл Кребса и Пентозный цикл → ↓ синтез жирных кислот мембран клеток. ↓ Синтез ДНК, белков и миколовых кислот микобактерий туберкулеза и проказы, резистентных к другим ЛС.

**Особенности действия:**

Бактериостатическое действие на быстро- и медленно размножающиеся микобактерии, вне- и внутри клеток. Хорошо проникают во все ткани, в инкапсулированные очаги, через ГЭБ. Замедляют развитие устойчивости к другим препаратам (Быстро развивается устойчивость при монотерапии, не перекрестная с препаратами гр. ГИНК). Протионамид менее токсичен, чем этионамид.

**Побочные эффекты:**

- Связываются с металлами (Cu, Zn, Fe и др. → ↓ всасывания).
- Гепатотоксичность (повышение уровня билирубина). -↑ ЦНС.
- Диспепсия. -Снижение массы тела. -Аллергические реакции (анафилактический шок, кожная сыпь, эдema)

# Характеристика препаратов 2 группы

Пиразинамид (пиралдин, унипиранаид)

Морфазинамид (диназид)\*

**Механизм действия:** Производные пиразинкарбоновой к-ты.

По структуре близки никотинамиду. ↓ Потребление O<sub>2</sub> микобактериями.

**Особенности действия:**

Бактерицидное действие на медленно размножающиеся и персистирующие микобактерии, локализующиеся вне- и внутриклеточно (в макрофагах и очагах казеозного распада). Эффективны в отношении резистентных микобактерий (в комбинации с ГИНК, стрептомицином, рифампицином) и в кислой среде (очаг острого воспаления). Проникают через ГЭБ. Не действуют на другие микроорганизмы. Устойчивость (неперекрестная) развивается быстро (при монотерапии через 8-12 недель).

\*Действует сильнее (↓ размножение стрептококка и протей).

**Побочные эффекты:**

-Гепатотоксичность. -Диспепсия. -Гиперурикемия (артралгия).

-Порфирия. -Тромбоцитопения. -Уменьшают содержание в крови общего белка, протромбина, ЛЦ, ТЦ, вит. В<sub>6</sub>. -Повышают уровень глобулинов, фибриногена. -Аллергические реакции (фотосенсибилизация, сыпь).

# Характеристика препаратов 2 группы

## Стрептомицин, Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Флоримицин (виомицин)

**Механизм действия:** А/Б широкого спектра действия

Аминогликозидные А/Б. Флоримицин – полипептидный А/Б.

Адсорбируются на 30S субъединице рибосом → Нарушают считывание генетического кода у микроорганизмов на уровне "и-РНК-Белок" → синтез функционально неактивных белков → увеличение проницаемости цитоплазматической мембраны.

↓ Активность ряда окислительных ферментов бактерий.

**Особенности действия:**

Действуют на быстро размножающиеся микобактерии, резистентные к другим ЛС. Не проникают в макрофаги, в казеозные очаги и через ГЭБ. ↓ Гр+ и Гр- бактерий кроме стрепто-, пневмококков, синегнойной палочки, спирохет, анаэробов, патогенных грибов и истинных вирусов.

Часто встречается перекрестная устойчивость к АГ А/Б.

**Побочные эффекты:**

-Нефротоксичность. –Ототоксичность. –Вестибулотоксичность.  
–Головная боль, сонливость, парестезии. –Неврит зрительного нерва

# Характеристика препаратов 2 группы

## Циклосерин

**Механизм действия:** А/Б широкого спектра действия

По структуре похож на D-аланин и конкурирует с ним.

↓ D-аланинрацемазу, D-аланинсинтетазу → ↓ образование D-аланил-D-аланина → ↓ синтез клеточной стенки (↓ образование дипептидов, необходимых для образования пептидогликанового слоя).

**Особенности действия:**

Статическое действие на делящиеся резистентные микобактерии вне и внутри клеток. (↓ Гр+ и Гр- бактерий, но в больших концентрациях).

Менее активен, чем рифампицин и стрептомицин.

Хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма:  
концентрация в СМЖ = концентрации в плазме.

Назначают при неэффективности и непереносимости других ЛС в комбинации с препаратами 1 и 2 групп. Устойчивость развивается редко.

**Побочные эффекты:**

-Бактериолиз. -Поражение почек (азотемия). -Диспепсия. -Аллергия.

-Поражение ЦНС (психоз, галлюцинации, суициды, судороги,

# Характеристика препаратов 3 группы

## ПАСК-На, Бепаск, Пасомицин

**Механизм действия:** Производные ПАСК.

Конкурируют с ПАБК, необходимой для синтеза ДГФК (дигидрофолевой кислоты) и ТГФК (тетрагидрофолевой кислоты) →  
↓ синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, аминокислот.

**Особенности действия:**

Статический эффект только на быстро делящихся микобактерий туберкулеза, расположенных внеклеточно. Не действуют в очагах казеозного распада, где много ПАБК. Быстро проникают во все ткани и жидкости, кроме СМЖ. Устойчивость развивается медленно и редко, но сохраняется до 5 лет. Замедляют развитие устойчивости к препаратам ГИНК (↓ конкурентно их ацетилирование и ↑ концентрацию в крови).

**Побочные эффекты:**

-Гипокалиемиа. -Гепатит, желтуха. -Метаболический ацидоз (потери гидрокарбонатов). -Кристаллурия (необходимо защелачивать мочу).  
-Гематурия. -Аллергия (сыпь, зуд кожи, анафилаксия). -Гипотиреоз (↓ синтез тироксина). -Боль в суставах. -Диспепсия, флебит (раздражающее действие). -Лейкопения, анемия, агранулоцитоз.

# Характеристика препаратов 3 группы

## Тиацетазон (тибон)

**Механизм действия:** Производные тиосемикарбазона

Более дешевый заменитель ПАСК. Образует комплексы с ионами  $\text{Cu}$ .

**Особенности действия:**

Бактериостатическое действие на делящиеся микобактерии туберкулеза и проказы. ↑ Фагоцитоз.

Быстро проникает в ткани (печень, селезенку, надпочечники, лимфоузлы, кожные покровы), через ГЭБ и через плаценту.

Применяется в комбинации с ГИНК при устойчивости микобактерий к другим ЛС. При внелегочных формах туберкулеза. Устойчивость развивается медленно.

**Побочные эффекты:**

Выше чем у других ЛС.

- Диспепсия (анорексия, тошнота, рвота). –Нефротоксичность.
- Гепатотоксичность. –Аллергические реакции (дерматит сыпь).
- Тромбоцитопения, гемолитическая анемия, агранулоцитоз.

# Характеристика препаратов 3 группы

## Ципрофлоксацин, Офлоксацин

**Механизм действия:** Производные фторхинолона

Ингибируют бактериальную ДНК-гиразу, деспирализующую участки хромосомных молекул ДНК (это было необходимо для считывания генетической информации)

**Особенности действия:**

Бактерицидное действие на делящиеся микобактерии, локализующиеся вне- и внутриклеточно. Хорошо проникают во все ткани, через ГЭБ. Устойчивость встречается крайне редко.

**Побочные эффекты:**

- Аллергические реакции (сыпь, зуд).
- Ототоксичность, нарушение зрения, головокружение, головная боль, сонливость/бессонница, слабость, парестезии, тремор, судороги.
- Тошнота, рвота, боли в эпигастрии, изжога, диарея.
- Торможение развития хрящевой ткани (не назначать беременным, кормящим матерям и детям): артропатии, артралгия, тендовагинит.
- Удлинение интервала Q-T на ЭКГ (провокация желудочковых аритмий).

# Клиническая классификация

**Препараты 1-го ряда**  
(основные – с них начинают лечение больных с впервые выявленным туберкулезом)

-изониазид,  
-этамбутол,  
-стрептомицин,  
-рифампицин

**Препараты 2-го ряда**  
(резервные – применяют при непереносимости препаратов 1 ряда и полирезистентном туберкулезе)

-ПАСК,  
-этионамид,  
-пиразинамид,  
-тиоацетазон,  
-циклосерин,  
-канамицин,  
-флоримицин

# Характеристика препаратов 1 группы

## Изониазид, Фтивазид, Салюзид, Метазид

Производные ГИНК. Цидное действие на растущие вне- и внутриклеточные (в макрофагах и некротических очагах казеозного распада) микобактерии туберкулеза и проказы.

↓ Синтез миколовых кислот (связанных липидов) клеточной стенки → сморщивание поверхности бактерий → вытеснение цитоплазмы.

↓ Синтез ФЛ и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) клеточной стенки. Конкурируют с никотиновой кислотой в процессе ее превращения в НАД и НАДФ (никотиновая к-та входит в состав НАДФН<sub>2</sub>).

↓ Пиридоксалькиназу (ПК): Пиридоксаль + АТФ + ПК → пиридоксальфосфат + АДФ. Конкурентный антагонизм с вит.В<sub>6</sub>. По структуре похожи на пиридоксин и никотинамид (вит.РР) → встраиваются в цикл Кребса и Пентозный цикл → ↓ синтез жирных кислот мембран клеток.

↓ Усвоение и превращение вит. В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> → ↓ дегидрогеназы тканевого дыхания. Вместо H<sub>2</sub>O в микобактериях накапливается H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → ↓ кислотоустойчивость микобактерий. Образуют хелаты с солями тяжелых металлов → ↓ ферменты микобактерий → гибель.

↓ Превращение аминокислот. ↓ Окислительные процессы.

Хорошо проникают во все жидкости (ликвор, молоко) и очаги туберкулезного поражения (каверны), в органы (легкие, кожа, почки), в макрофаги.

Инактивируются ацетилированием (T<sub>1/2</sub> = 1,5ч - у быстрых ацетиляторов, нужны большие дозы, и больше риск гепатотоксического действия; у медленных ацетиляторов T<sub>1/2</sub> = 3ч). Выводятся почками.

# Характеристика препаратов 1 группы

## Побочные эффекты производных ГИНК

Устойчивость (через 3мес. у 60-80% больных, неправильно леченных монотерапией). Антациды ↓ всасывание (образуют хелаты). Гепатотоксичность (1-2%).

Конкуренция ГИНК с пиридоксальфосфатом за алотриптофаназу → дефицит пиридоксина (В6).

Нейротоксичность (10-20% поражение ЦНС и ПНС): полиневриты, неврит зрительного нерва, боль и жжение по ходу нерва, головная боль и головокружение, эйфория, судороги, бессонница, эпи-припадки, онемение конечностей, расстройства памяти и равновесия.

Необходимо сочетать ГИНК с антиневритическими вит. В1 и В6 (по 10мг/100мг изониазида).

Сухость во рту, задержка мочи, запор. Тошнота, рвота, анорексия. Анемия. Кожная аллергия (сыпь, дерматит).

Лихорадка. Желтуха.

↑ Действия фенитоина, карбамазепина.

Стимулируют функцию гипофиза, коры надпочечников, САС.

# Характеристика препаратов 1 группы

## Рифамицин, Рифампицин (рифадин, римактан)

А/Б: ↓ ДНК-зависимую РНК-полимеразу → ↓ синтез РНК микобактерий туберкулеза (вне- и внутриклеточных), кокков (Гр+ и Гр-), бактерий кишечной группы (Гр- шигеллы, сальмонеллы, протей) и хламидий: бактериостатическое действие, в ↑ концентрациях бактерицидное действие.

Не влияют на РНК-полимеразу человека.

Хорошо всасываются в ЖКТ. Т<sub>max</sub> через 1,5-2ч. Сохраняется терапевтическая концентрация до 8-12ч. Подвергаются enteroгепатической циркуляции. Хорошо проникают в клетки (фагоциты, казеозные очаги), в ЦНС (СМЖ). Выделяются с мочой, желчью, железами.

Рифабутин (микобутин, ансамицин) Модифицированная молекула рифампицина. ↓ *M. avium* – *intercellulare* и *M. fortuitum*. Хорошо проникает во все органы и ткани.

# Характеристика препаратов 1 группы

## Побочные эффекты А/Б

Устойчивость микобактерий (развивается быстро).  
Гепатотоксичность. Нефрит. Диспепсия.

Лейкопения, ТЦ-пения. Аллергия (сыпь).

Окрашивание мочи, пота, слез, контактных линз и мокроты в желто-красный цвет.

↑ Изоферменты Цитохрома-Р-450 (СYP-450-1А и -2С) печени → ↓ действие (↑ скорость элиминации) непрямых антикоагулянтов, оральных контрацептивов, ГКС, противогрибковых азолов (кетоконазол, флуконазол), синтетических сахароснижающих ЛС, дигоксина, метадона, витамина D (он необходим для активности макрофагов, → назначать рыбий жир при лихорадке и неграм у которых ↓ уровень вит. D).

# Характеристика препаратов 2 группы

## Этамбутол (темибутол, миамбутол)

Производные этилендиамина.

Образуют хелаты с ионами 2-х валентных металлов.

↓ Синтез РНК → ↓ размножение микобактерий.

Статическое действие на резистентные штаммы.

Замедляют развитие устойчивости к другим бактерицидным ЛС (комбинировать с ГИНК, рифампицином, ПАСК).

Не действуют на другие бактерии.

Хорошо всасываются в ЖКТ.  $T_{max}$  через 2-4ч.  $T_{1/2}=8ч$ .

Терапевтическая концентрация сохраняется до 24ч.

Выделяются почками (90% в неизменном виде) и кишечником (10% в виде метаболитов).

Накапливаются в ЭЦ больше, чем в плазме.

Хорошо проникают во все ткани и жидкости организма (концентрация в СМЖ=20% от концентрации в плазме).

# Характеристика препаратов 2 группы

## Побочные эффекты производных этилендиамина.

Устойчивость (развивается медленно, неперекрестная с др. противотуберкулезными ЛС).

Аллергия.

Атаксия.

Парестезии.

Обратимое поражение сетчатки (на 2-6мес лечения высокими дозами), неврит глазного нерва, ↓ остроты и широты поля зрения, нарушение цветового восприятия синего, красного и зеленого цвета.

Поражение печени, почек.

Бронхоспазм.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Этионамид, Протионамид

Производные тиамида изоникотиновой кислоты. Похожи по структуре на ГИНК.

Антагонисты вит.РР в синтезе НАД.

↓ Синтез ДНК, белков и миколевых кислот микобактерий туберкулеза и проказы, резистентных к другим ЛС.

↓ Вне- и внутриклеточные микроорганизмы.

Хорошо всасываются. Максимальный уровень в крови через 1-3ч. Проникают в органы (здоровые и патологически измененные – каверны легких) и через ГЭБ.

Быстро инактивируются в печени и выводится с мочой в виде метаболитов.

Способствуют снижению в крови уровня общего белка, липазы, холинэстеразы, вит. В2 и В6.

Не вызывают перекрестной устойчивости с препаратами гр. ГИНК.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Побочные эффекты производных тиамида ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Быстро развивается устойчивость при монотерапии.  
Связываются с металлами (Cu, Zn, Fe и др. → ↓ всасывания).  
Аллергия (анафилактический шок, кожная сыпь, аллопеция).  
Гепатит (повышение уровня билирубина).  
Ортостатический коллапс.  
Снижение массы тела. Диспепсия (раздражающее действие): тошнота, рвота, понос, металлический привкус во рту. Для профилактики назначать в свечах или в/в.  
Поражение н.с. (особенно при сочетании с изониазидом – бессонница, депрессия). Для профилактики назначать никотинамид (РР) и пиридоксин (В6).  
Протионамид менее токсичен, чем этионамид.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Пиразинамид (пиралдин, унипиранамид)

Производные пиразинкарбоновой к-ты. По структуре близки никотинамиду. Бактериостатическое действие.

↓ Потребление O<sub>2</sub> микобактериями. Эффективны в отношении резистентных микобактерий (в комбинации с ГИНК, стрептомицином, рифампицином) особенно в первые 2 месяца лечения. Подавляют рост вне- и внутриклеточно расположенных (в макрофагах и очагах казеозного распада) микобактерий. Не действуют на другие микроорганизмы.

Хорошо всасываются. Проникают через ГЭБ. ↑ Эффект в кислой среде. Выделяются почками. Уменьшают содержание в крови общего белка, протромбина, ЛЦ, ТЦ, вит. В<sub>6</sub>. Повышают уровень глобулинов, фибриногена, мочевой кислоты.

Морфазинамид (диназид) Действует сильнее (↓ размножение стрептококка и протей). Применяется вместе с ГИНК, ПАСК или этионамидом. Отсутствует перекрестная устойчивость.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Побочные эффекты производных пиразинкарбоновой кислоты

Резкое снижение эффективности после 2-х мес. лечения заболевания.

Устойчивость (неперекрестная) в течение 8-12 нед. при монотерапии.

Гепатотоксичность (1-5%).

Гиперурикемия (задерживает мочевую кислоту) и обострение подагры (артралгия).

Диспепсия (тошнота, рвота, привкус металла и серы во рту).

Фотосенсибилизация. Сыпь.

Лихорадка.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Циклосерин

А/Б широкого спектра действия (↓ Гр+ и Гр- бактерий, но в больших концентрациях) → статическое действие на резистентных микобактерий вне- и внутри клеток.

Менее активен, чем рифампицин и стрептомицин.

По структуре похож на D-аланин и конкурирует с ним.

↓ D-аланинрацемазу, D-аланинсинтетазу → ↓ образование D-аланил-D-аланина → ↓ синтез клеточной стенки

(↓ образование дипептидов, необходимых для образования пептидогликанового слоя).

Хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма: концентрация в СМЖ = концентрации в плазме.

30% метаболизируется. Выделяется почками.

Назначают при неэффективности и непереносимости других ЛС в комбинации с препаратами 1 и 2 групп.

# Характеристика препаратов 2 группы

## Побочные эффекты Циклосерина

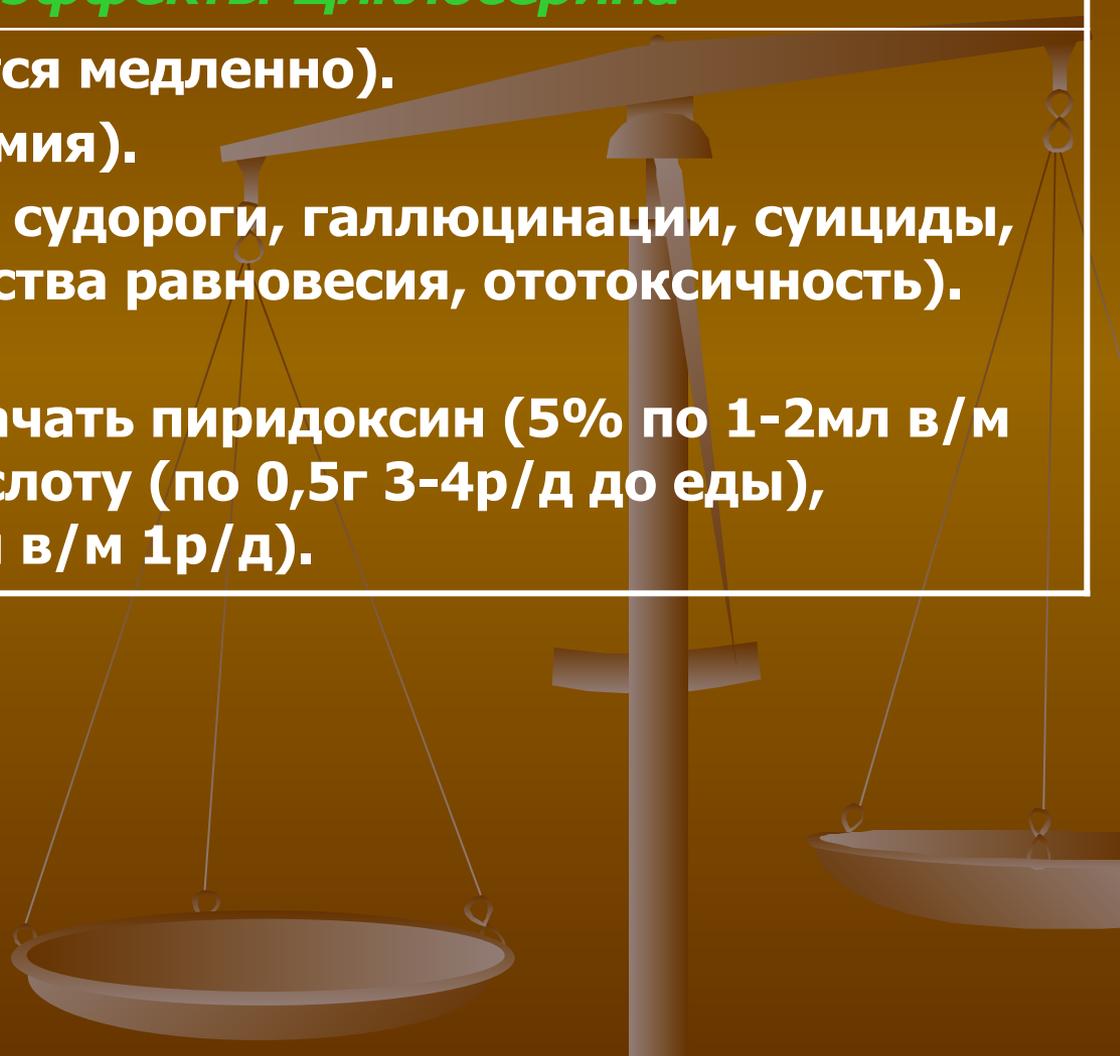
Устойчивость (развивается медленно).

Поражение почек (азотемия).

Поражение ЦНС (психоз, судороги, галлюцинации, суициды, головная боль, расстройства равновесия, ототоксичность).

Полиневриты.

Для профилактики назначать пиридоксин (5% по 1-2мл в/м 1р/д), глутаминовую кислоту (по 0,5г 3-4р/д до еды), препараты АТФ (1%-1мл в/м 1р/д).



# Характеристика препаратов 2 группы

Стрептомицин, Канамицин, Амикацин, Капреомицин, Флоримицин (виомицин)

Флоримицин – полипептидный А/Б. Аминогликозидные А/Б широкого спектра действия (↓ Гр+ и Гр- бактерий кроме стрепто-, пневмококков, синегнойной палочки, спирохет, анаэробов, патогенных грибов и истинных вирусов).

Действуют на размножающихся микобактерий, резистентных к другим ЛС. Не проникают в макрофаги, в казеозные очаги и через ГЭБ. Активность в казеозных очагах < в 50-80 раз.

Нарушают считывание генетического кода у микроорганизмов → ↓ активность ряда окислительных ферментов.

↓ Синтез белков на стадии полимеризации в рибосомах бактерий, липидов, углеводов бактерий: статический и цидный эффект (более выражен на активно размножающиеся и свободно циркулирующие в крови бактерии; менее выражено действие на фагоцитированные и находящиеся в интерфазе микробы).

# Характеристика препаратов 2 группы

## Побочные эффекты Аминогликозидных А/Б

Привыкание перекрестное (при монотерапии стрептомицином за 2-4мес. в 50-60% случаев): не эффективны при резистентности к другим аминогликозидам.  
Гепатотоксичность.

Нефротоксичность (некроз канальцев).

↑ Выведение с мочой  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{K}^{+}$ ,  $\text{Cl}^{-}$ , фосфатов,

↑ задержка  $\text{Na}^{+}$  - отеки, слабость, нарушения ЭКГ, нервно-мышечные блокады (паралич дыхательной мускулатуры).

Ототоксичность (повреждение слухового нерва и вестибулярного аппарата).

Аллергия.

# Характеристика препаратов 3 группы

## ПАСК-На, Бепаск, Пасомицин

Производные ПАСК. Конкурируют с ПАБК, необходимой для синтеза ДГФК (дигидрофолевой кислоты) и ТГФК (тетрагидрофолиевой кислоты) в составе ферментов, участвующих в синтезе фолиевой кислоты → ↓ синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, аминокислот. Статический эффект только на микобактерий туберкулеза расположенных внеклеточно. Не действуют в очагах казеозного распада, где много ПАБК.

Хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальный уровень в крови через 1-2ч после приема 4г. Действуют в течение 6-12час. Экскретируются в основном с мочой (15% - с молоком, слюной, желчью). Быстро проникают во все ткани и жидкости, кроме СМЖ.

Действие слабое на расположенные внутриклеточно микобактерии (необходимо комбинировать с препаратами ГИНК).

Замедляют развитие устойчивости к препаратам ГИНК (↓ конкурентно их ацетилирование и ↑ концентрацию).

Снижают уровень протромбина и холестерина в крови, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, 17-норстероидов.

# Характеристика препаратов 3 группы

## Побочные эффекты Производных ПАСК

Устойчивость (развивается редко и медленно, но сохраняется до 5 лет).

Гипокалиемия.

Гепатит, желтуха.

Метаболический ацидоз (потери гидрокарбонатов).

Кристаллурия (необходимо защелачивать мочу и принимать  $\text{Na}^+$  соль). Гематурия.

Аллергия (сыпь, зуд кожи, анафилаксия).

Гипотиреоз ( $\downarrow$  синтез тироксина).

Боль в суставах.

Раздражающее действие (боль, жжение в желудке, тошнота, язвы, понос, анорексия, флебит).

Лейкопения, анемия, агранулоцитоз, ТЦ-пения.

# Характеристика препаратов 3 группы

## Теоацетазон (тибон)

Производные тиосемикарбазона.

Более дешевый заменитель ПАСК.

Образует комплексы с Си.

Применяется в комбинации с ГИНК при устойчивости микобактерий к другим ЛС. При внелегочных формах туберкулеза.

Быстро проникает в ткани (печень, селезенку, надпочечники, лимфоузлы, кожные покровы) и через плаценту. Выделяется с мочой и с молоком.

Подавляет микобактерии туберкулеза и проказы.

### *Побочные эффекты:*

Выше чем у других ЛС. Через 3 мес. лечения анорексия, тошнота, рвота, сыпь, анемия, агранулоцитоз.

Дерматит. Нефротоксичность. Гепатотоксичность. Устойчивость развивается медленно.

# Химиопрофилактика

## Первичная

Лицам, не инфицированным, находящимся в тесном контакте с больным туберкулезом легких (ребенку больной матери - изониазид 5мг/кг\*сут в течение 3 мес) – для профилактики поступления микобактерий туберкулеза.

## Вторичная

Лицам, инфицированным, с положительной туберкулиновой пробой у которых заболевание клинически не проявляется (ребенку до 5 лет - изониазид 5мг/кг\*сут в течение 1 года) – для профилактики перехода инфицирования в активный туберкулезный процесс.

# Вакцинация БЦЖ

Бацилла Кальметта-Гирена – микобактерия с ослабленной вирулентностью →

↑ резистентность, путем создания очага инфицирования, при котором отмечаются лишь местное воспаление ткани и вовлечение лишь регионарных лимфоузлов.

↑ РЭС.

0,1мл в/к в область дельтовидной мышцы → папула, изъязвление через 4-6 нед., увеличение регионарных лимфоузлов → через 6-12 нед. становится положительной туберкулиновая проба (свидетельство развития иммунитета против туберкулеза).

# популяции микобактерий

| <b>1 популяция микобактерий</b>  | <b>2 популяция микобактерий</b>  | <b>3 популяция микобактерий</b>   |
|--|--|---|
| <b>Быстро размножаются на стенках каверн.</b>  | <b>Захватываются макрофагами, живут и медленно размножаются внутри макрофагов.</b> | <b>Периодически размножаются (персистирующие) внутри солидных казеозных масс.</b> |
| <b>На них действуют:</b><br><b>Бактерицидно - рифампицин, изониазид, стрептомицин;</b><br><b>Бактериостатически - этамбутол, ПАСК.</b> | <b>На них действуют:</b><br><b>изониазид, пиразинамид, рифампицин.</b>             | <b>На них действуют:</b><br><b>рифампицин.</b>                                    |
| <b>Против всех популяций : изониазид + рифампицин.</b>   |  |   |

# Противотуберкулезные средства

| Механизм действия  | Устойчивость | Осложнения   |
|--|--------------|--|
| <b>I группа. Наибольшая эффективность</b>                                  |              |  |
| <b>Изониазид +++++</b>   |              |  |
| ↓ Синтез миколовых кислот клеточной стенки,<br>↓ Синтез нуклеиновых кислот | Медленно.    | Нейротоксичность.<br>Аллергия.   |
| <b>Рифампицин +++++</b>  |              |  |
| ↓ ДНК-зависимую РНК-полимеразу →<br>↓ синтез РНК                           | Быстро.      | Гепатотоксичность.<br>Диспепсия.<br>Лейкопения.<br>Аллергия.<br>Окрашивание секретов в красный цвет. |



**Механизм действия**

**Устойчивость**

**Осложнения**

**II группа. Средняя эффективность**

**Этамбутол ++**

↓ Синтез РНК

Медленно.

Нарушение  
цветового зрения.  
Нефрит. Диспепсия.  
Аллергия.

**Пиразинамид ++**

↓ Синтез ДНК

Быстро.

Гепатотоксичность.  
Диспепсия.  
Аллергия.  
Гиперурикемия.

**Этионамид +++**

↓ Синтез миколовых  
кислот клеточной  
стенки,

↓ Синтез ДНК

Быстро.

Диспепсия. Гепатит.  
Нейротоксичность.  
Ортостатическая  
гипотензия.

| <i>Механизм действия</i>   | <i>Устойчивость</i> | <i>Осложнения</i>   |
|--|---------------------|---|
| <b>Стрептомицин, Канамицин +++</b>                                   |                     |   |
| ↓ Синтез белка в рибосомах   | Быстро.             | Ото-, Нейро-, Гепатотоксичность. Курареподобное действие. Аллергия. Суперинфекции.  |
| <b>Циклосерин ++</b>   |                     |   |
| ↓ Д-аланин-рацемазы и Д-аланин-синтетазы → ↓ синтез клеточной стенки | Медленно.           | ↑ Токсичность. Тремор. Судороги. Психоз или депрессия. Диспепсия. Аллергия.         |
| <b>Флоримицин (виомицин) +++</b>                                     |                     |   |
| ↓ Синтез белка   | Медленно.           | ↑ Токсичность. Анемия. лейкопения. Нейро- и гепатотоксичность. Диспепсия. Аллергия. |

| <i>Механизм действия</i>                                | <i>Устойчивость</i> | <i>Осложнения</i>  |
|---|---------------------|--|
| <b>III группа. Умеренная эффективность</b>              |                     |  |
| <b>ПАСК +</b>   |                     |  |
| <b>Конкурентно с ПАБК</b><br>↓ дигидроптероат-синтетазы | <b>Медленно.</b>    | <b>Редко: Диспепсия.<br/>Аллергия.<br/>Лейкопения.<br/>Гепатит.<br/>Гипотиреоз.<br/>Кристаллурия.</b>              |
| <b>Тиоацетазон ++</b>                                   |                     |  |
| ↓ <b>Синтез белка</b>                                   | <b>Медленно.</b>    | ↑ <b>Токсичность.<br/>Анемия.<br/>лейкопения.<br/>Нефро- и<br/>гепатотоксичность.<br/>Диспепсия.<br/>Аллергия.</b> |