

Противотуберкулезные и противосифилитические средства

Лекция №13



Противотуберкулезные средства

- Возбудителем туберкулеза является микобактерия туберкулеза. Она обладает большой стойкостью в отношении многих неблагоприятных внешних условий, высокой устойчивостью к обычным антисептическим средствам.
- Одной из особенностей ее является кислотоустойчивость.
- Микобактерии очень медленно растут и размножаются, поэтому вызывают длительно протекающие, тяжелые, хронические заболевания, требующие продолжительного лечения.

Принципы противотуберкулезной терапии

- Длительность терапии (12-18 мес. и более)
- Непрерывность терапии (обусловлена глубиной локализации микобактерий в очагах с недостаточным кровообращением)
- Комбинирование двух или трех препаратов одновременно, т.к. монотерапия способствует вторичной лекарственной устойчивости микобактерий. Рациональная комбинация препаратов приводит к потенцированию туберкулостатического эффекта.
- Наиболее оптимально однократное введение препарата в течение суток, если позволяет его фармакокинетика.

Классификация

- **Наиболее эффективные препараты:** гидразиды изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид, салюзид, метазад), рифампицин
- **Препараты средней эффективности:** этамбутол, стрептомицин, протионамид, пиразинамид, канамицин, циклосерин
- **Препараты умеренной эффективности:** ПАСК, тибон (тиоацетазон)

По степени активности распределяются в следующем порядке:
ГИНК > рифампицин > стрептомицин > канамицин > пиразинамид > этионамид = протионамид > этамбутол > циклосерин > флоримицин > ПАСК > тиацетазон

ГИНК (гидразид изоникотиновой кислоты)

- Является самым эффективным средством, обладающим высокой бактериостатической активностью в отношении микобактерий.
- **Механизм действия** заключается в нарушении обмена веществ микобактерий в результате блокирования многих ферментов: каталазы, дегидрогеназы, дезоксирибонуклеазы и др., необходимых для синтеза миколовых кислот ⇒ разрушается клеточная стенка МБТ.
- **Применяют** для лечения всех форм активного тбс у взрослых и детей.
- **Побочные эффекты:** диспепсические явления, головные боли, периферические невриты, эйфория, ухудшение сна, боли в сердце, дерматиты. Редко возникают гепатит, гинекомастия, меноррагии. Многие из нежелательных эффектов возникают из-за дефицита витаминов группы В, особенно пиридоксина, т.к. препарат нарушает обмен витаминов этой группы.
- **Метаболизм** ГИНК происходит путем ацетилирования, у разных людей протекает с разной скоростью, что влияет на индивидуальную дозу препарата.

- **Фтивазид, салюзид, метазид, этионамид, протионамид** близки к изониазиду, менее активны и менее токсичны.
- **Феназид** – хелатный комплекс ГИНК и двухвалентного железа. При его метаболизме не высвобождается гидразиновый компонент, с которым связывают токсическое действие. По активности не уступает ГИНК, но менее токсичен.

Препараты рифампицина

- **Рифампицин** – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Оказывает выраженное действие на микобактерии туберкулеза и лепры, а также на грамположительные бактерии. В высоких концентрациях активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов и некоторых видах протей. Туберкулостатик, в больших дозах туберкулолитическое действие.

Механизм действия Рифампицин связывается в ДНК-зависимой РНК-полимеразой ⇒ тормозит синтез РНК у МБТ и хламидий ⇒ прекращается размножение бактерий.

При монотерапии развивается устойчивость, поэтому комбинируют с изониазидом, этамбутолом и др.

- **Рифабутин** (микобутин) производное рифампицина, лучше проникает в ткани, более высокая эффективность, способность воздействовать на атипичные микобактерии и неспецифическую микробную флору, хорошо переносится больными.
- *Побочные эффекты* – диспепс. явления, дисфункция печени и поджелудочной железы, лейкопения, геморрагический синдром, окрашивает мочу, пот, слезы, контактные линзы в оранжевый цвет, нарушение реакции образования антител, протеинурия Бен-Джонса, «гриппоподобный» синдром.

- **ПАСК** – натриевая соль парааминосалициловой кислоты. По силе действия уступает многим препаратам этой группы. Применяется в комбинации с другими средствами (ГИНК, стрептомицин).

Механизм действия: сходна по строению с ПАБК ⇒ конкурентно замещают ПАБК (фактор роста МБТ) ⇒ прекращается синтез дегидрофолиевой кислоты ⇒ прекращается рост МБТ.

Побочные эффекты: диспепсии, дерматиты, увеличение щитовидной железы.

- **Циклосерин** – антибиотик широкого действия.
- *Механизм действия:* ингибирует аланинрацемазу ⇒ ↓ кол-во D-аланина ⇒ угнетается развитие МБТ, блокируя образование клеточной стенки, снижая ее кислотоустойчивость.
- Нейротоксичный препарат: головокружение, бессонница, повышенная раздражительность. Иногда эпилептиформные припадки, галлюцинации, острые психозы.
- Нельзя применять детям младшего возраста, взрослым с сопутствующим заболеванием нс.

Стрептомицин и канамицин – антибиотики широкого спектра группы аминогликозидов первого поколения.

Угнетают грам+ и особенно грам- бактерии.

- ***Механизм действия:*** связываются с инициаторными комплексами синтеза белков МБТ ⇒ вызывают неправильное чтение кода и-РНК + расщепляют полисомы с образованием нефункциональных моносом ⇒ прекращается дыхание МБТ.
- Очень токсичные препараты, вызывают ототоксическое, нефротоксическое действие, нарушают нервно-мышечную передачу импульсов и процессы активного всасывания из ЖКТ.
- Применяют короткими курсами при тяжелом течении инфекции.

Этамбутол

- подавляет только размножающиеся микобактерии, используется для лечения разных форм туберкулеза при устойчивости бактерий к другим средствам.
- **Механизм действия:** торможение синтеза РНК и белков, а также способность связываться с ионами двухвалентных металлов (медь, магний) и нарушение структуры рибосом.
- **Побочные эффекты:** ухудшение остроты зрения, нарушение цветоощущения, уменьшение поля зрения

- **Протионамид и пиразинамид** также назначают при устойчивости микобактерий к основным средствам. Особенностью пиразинамида является его способность проникать в зоны казеоза, поэтому рекомендуют его при лечении туберкулом, казеозно-пневмонических процессов.
- **Тибон** (тиоацетазон) проявляет бактериостатическое действие в отношении возбудителей твс и лепры. Назначают его при тбс слизистых и серозных оболочек, лимфаденитах, туберкулезных свищах. Препарат токсичен, противопоказан при нарушении функции почек, печени, кроветворных органов. Используют редко, в комбинации с препаратами ГИНК, ПАСК, стрептомицином.
- **Фторхинолоны** (лемефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин) обладают не только противо-твс-активностью, но и широким спектром действия на сопутствующую микрофлору. Комбинируют с изониазидом, пиразинамидом, стрептомицином для лечения казеозно-некротических форм твс легких, особенно при одновременном наличии неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания.

Противосифилитические средства

- Сифилис - хроническое инфекционное заболевание, вызывается бледной трепонемой, которая способна проникать во все клеточные элементы различных тканей и существовать там очень долго. Даже после массивной антибиотикотерапии через 6 месяцев после заражения возбудитель может оставаться в тканях, изменяя свои морфологические и функциональные свойства.

Принципы фармакотерапии терапии сифилиса

- *Специфическое лечение назначается больному сифилисом только после подтверждения диагноза.*
- *Лечение необходимо назначать рано, немедленно после установления диагноза (при ранних активных формах в первые 24ч).*
- *Лечение должно быть полноценным и энергичным. Лекарственные препараты следует применять в достаточных дозах с соблюдением разовых и курсовых доз и определенных сроков.*
- *Терапия должна быть максимально индивидуализированной с учетом возраста и физического состояния больного, стадии и формы сифилитической инфекции, наличия интеркуррентных заболеваний, переносимости препаратов.*
- *Лечение должно быть комбинированным. Специфическую терапию необходимо сочетать с методами неспецифической стимулирующей терапии, поскольку результаты лечения в значительной степени зависят от общего состояния больного, характера реактивности и восприимчивости его организма.*
- *Во время лечения необходим тщательных контроль за общим состоянием больного, переносимостью применяемых средств.*

Основным антибиотиком до настоящего времени остается бензилпенициллин и его производные.

- **Фармакологическое воздействие** бензилпенициллина заключается в подавлении синтеза клеточной стенки бактерий.

Под влиянием антибиотика клетки перестают делиться, возникает несбалансированность роста, изменяется морфология клеток, они увеличиваются в размерах, набухают, затем распадаются и погибают

- Пенициллины действуют на размножающиеся клетки и не оказывают влияния на покоящиеся бактерии. Поэтому какая-то часть популяции может выживать после применения даже высоких концентраций антибиотика.
- **Показания.** Препараты пенициллина являются основным в лечении различных форм сифилиса

- При непереносимости препаратов группы пенициллина лечение больных сифилисом проводят антибиотиками широкого спектра действия: эритромицином, тетрациклином, олететрином, сумамедом или доксициклином; полусинтетическими пенициллинами: оксациллином, ампициллином; препаратами цефалоспоринового ряда – цефазолином (цефамизином).

Висмутсодержащие препараты

- **Бийохинол** (Biiochinolun) – 8% взвесь йодовисмутохинина в нейтрализованном персиковом масле, содержит 25% висмута, 56% йода.

Синонимы: Bismoverolum, Bismos, Bismosalvan, Spirobismol.

- **Бисмоверол** (Bismoverolum) представляет 7,5% взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персиковом масле.

- **Механизм бактериостатического и бактерицидного действия** препаратов висмута связан с блокадой висмутом тиоловых групп некоторых ферментных систем микроорганизмов. Учитывая, что наибольшей способностью к накоплению висмута обладают костная и нервная ткани, а также паренхиматозные органы (легкие, печень), обоснована целесообразность применения препаратов висмута при специфическом поражении указанных органов и тканей, а именно при поздних формах сифилиса.
- **Показания.** Препараты висмута применяют в сочетании с антибиотиками пенициллинового ряда при лечении больных сифилисом вторичным рецидивным, скрытым ранним, поздним, висцеральным, третичным и нейросифилисом.

- **Побочные явления.** Висмутовая кайма, висмутовый стоматит; висмутовая нефропатия, наблюдаются висмутовый грипп и висмутовая эритродермия.

В ряде случаев наблюдается повышенная чувствительность либо непереносимость больными хинина или йода, входящих в состав бийохинола.

К осложнениям местного характера относят образование подкожных инфильтратов, жировую эмболию, некроз участков мышечной ткани.

- **Противопоказания.** Туберкулез, заболевания почек, декомпенсированные болезни сердца, болезни слизистой оболочки полости рта, включая альвеолярную пиорею, диабет, геморрагический диатез, наличие одной почки, острые и хронические заболевания печени с поражением ее паренхимы, заболевания почек, повышенная чувствительность к хинину, йоду.

- Спасибо за внимание