

Дисциплина «Фармакология»

Лекция 16.

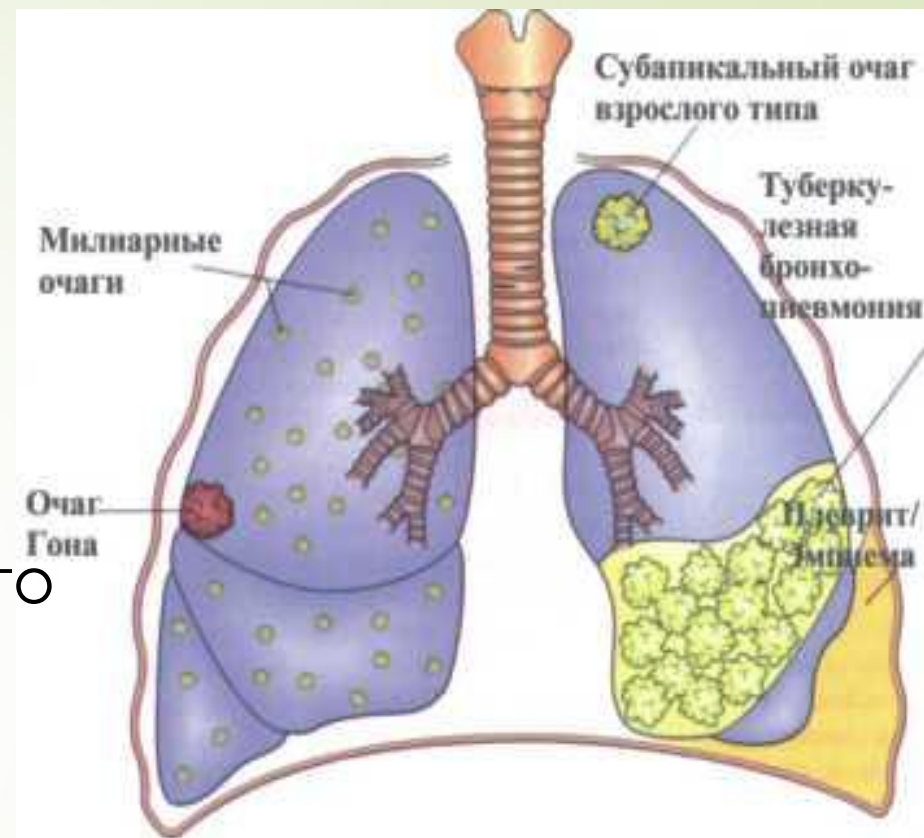
Тема: Противотуберкулезные препараты

Преподаватель: кмн Сизова В.В.



Туберкулёз

– это хроническая инфекционная болезнь, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующаяся образованием гранулем в пораженных органах, развитием гиперчувствительности замедленного типа и преимущественным поражением легких.



До 1940-х гг. человечество не знало действительно эффективных противотуберкулезных средств, и диагноз «туберкулез» обычно означал для больного приговор. В 1944 г. из лучистого гриба был выделен стрептомицин. Спустя два года открыта противотуберкулезная активность парааминосалициловой кислоты, а в 1952 г. – производных гидразида изоникотиновой кислоты, в 1970-е гг. стали использоваться рифампицин и этамбутол. Были разработаны эффективные схемы лечения туберкулеза, что позволило сделать прогноз о скором искоренении этого заболевания в нашей стране и на земном шаре.

Ежегодно туберкулез уносит порядка **1,5 миллионов** человеческих жизней, или **4000 жизней в день**. По предварительным данным Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения, на конец **2013 года в стране на учете состояло 211,9 тыс.** больных туберкулезом. Это меньше, чем в 2009 году, когда в стране насчитывалось 262,7 больных. При этом стабильно **высоким остается** количество пациентов с множественной **лекарственной устойчивостью** возбудителя туберкулеза: 34 778 в 2013-м году против 34 838 в 2012-м.

Лечение туберкулеза

Лечение делится на патогенетическое это противотуберкулезные препараты и симптоматическое.

Арсенал противотуберкулезных средств включает синтетические вещества и антибиотики, которые различаются по активности на микобактерии и переносимости.



Классификация противотуберкулезных средств

Классификация современных противотуберкулезных средств и тактика их применения построены на основе рекомендаций международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (1997 г) и центральным НИИ туберкулеза РАМН. Противотуберкулезные средства – это группа химиотерапевтических средств, подавляющих жизнедеятельность и рост микобактерий-возбудителей туберкулеза.

Для лечения туберкулеза используют антибиотики и синтетические противотуберкулезные средства, которые по активности **делятся на три группы:**

Препараты 1-го ряда		Препараты 2-го ряда	
Антибиотики	Синтетические	Антибиотики	Синтетические
Рифампицин	Изониазид	Циклосерин	Этионамид
Стрептомицин	Этамбутол	Канамицин	Протионамид
	Пиразинамид		ПАСК

Лечение туберкулеза

Синтетические противотуберкулезные средства действуют только на микобактерии туберкулеза. Антибиотики обладают широким спектром действия.

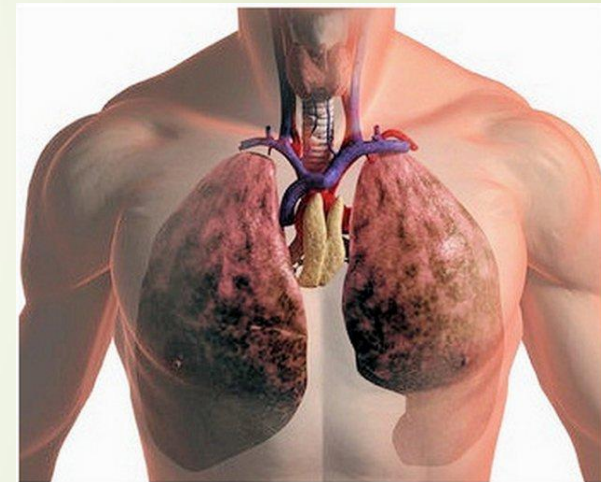
Учитывая то обстоятельство, что лечение туберкулеза длительное (12-18 месяцев) микобактерии достаточно быстро приобретают устойчивость ко всем препаратам, однако следует помнить, что к одним она возникает быстрее (стрептомицин), к другим – относительно медленнее.

Для уменьшения скорости развития устойчивости обычно комбинируют несколько препаратов.

На заре противотуберкулёзной химиотерапии была выработана и предложена **трёхкомпонентная схема** терапии первой линии:

- стрептомицин
- изониазид
- пара-аминосалициловая кислота (ПАСК).

Эта схема стала классической. Она царствовала во фтизиатрии долгие десятилетия и позволила спасти жизни огромному числу больных туберкулёзом, однако на сегодняшний день исчерпала себя в виду высокой токсичности ПАСК и невозможности длительного применения стрептомицина.



Стрептомицин (*Streptomycini sulfas*)

Стрептомицин — антибиотик широкого спектра действия, принадлежит к семейству аминогликозидов, является бактерицидным в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Фармакологические свойства. Стрептомицин подавляет синтез белка бактерий. МВТ быстро становятся устойчивыми к стрептомицину, \ если препарат используется как монотерапия.

Однако когда стрептомицин назначается в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин), то становится бактерицидным и предотвращает появление резистентных МВТ. Стрептомицин в основном активен в отношении популяций МВТ, содержащихся в полостях распада, где рН низкий.

Стрептомицин не всасывается из кишечника, в связи с этим он вводится внутримышечно. После введения препарат проникает в большинство тканей организма. Концентрация его очень низка в нормальной ЦСЖ (цереброспинальной жидкости), но при менингите — относительно выше.

Стрептомицин проникает через плаценту. Поскольку он почти полностью выводится из организма через почки, дозировку препарата необходимо уменьшать для больных со сниженной функцией почек и в старших возрастных группах.

Стрептомицин (*Streptomycini sulfas*)

Способ применения и дозы

Стрептомицин для внутримышечного введения выпускается в виде порошка, содержащегося во флаконах. Для приготовления раствора во флакон добавляют дистиллированную воду. Раствор следует приготавливать непосредственно перед введением. Необходимо контролировать, чтобы место ежедневной инъекции стрептомицина менялось при каждом введении. Ежедневные в/м введения в один и тот же участок очень болезненны. Поскольку инъекции стрептомицина болезненны, детям его назначают только при большой необходимости.



Дозировка стрептомицина.

Ежедневно для взрослых. В возрасте до 40 лет: масса тела до 50 кг — 0,75 г в одной дозе; свыше 50 кг — 1,0 г. С 40-60 лет: 0,75 г.

Старше 60 лет: 0,5 г. Для детей: 10 мг/кг, не превышая **0,75г.**

Интермиттирующий режим.

Взрослые: масса тела до 50 кг — 0,75 г; масса тела свыше 50 кг — 1,0 г. Дети — 15 мг/кг, но не более 0,75 г.

Rp.: Streptomycini sulfatis 0,5

D.t.d. N 10 in flac.

S. Содержимое флакона растворить в 2 мл 0,5% р-ра новокаина. Вводить в/м по 1 фл. 2 раза в сутки 5 сут.

Основные побочные реакции:

Кожная гиперчувствительность и ототоксичность (повреждение восьмого краниального нерва). Или других побочных эффектов практическое значение имеют: ангионевротический отек, эозинофилия, сывороточная болезнь. Реже возникают гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Кожные реакции — сыпи и лихорадка обычно возникают на 2-3 нед применения стрептомицина.



Противотуберкулезные средства первого ряда (высокоэффективные)

Рифампицин (рифозин) *Rifampicinum*

Механизм действия: угнетает синтез РНК

Спектр действия – широкий. Оказывает выраженное действие на микобактерии туберкулеза и ГР+микроорганизмы. В высоких концентрациях активен в отношении и ГР- бактерий: кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, отдельных представителей синегнойной палочки и протей.

Характер действия: оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие. При приеме внутрь по активности приближается к изониазиду. Хорошо всасывается из ж-к-т. Максимальная концентрация в крови обнаруживается через 2-4 часа. Легко проникает через биологические барьеры, в том числе, ГЭБ. Терапевтический эффект сохраняется 8-12 часов. Выделяется с желчью, частично с мочой, бронхиальными и слезными железами.



Рифампицин (рифозин) *Rifampicinum*

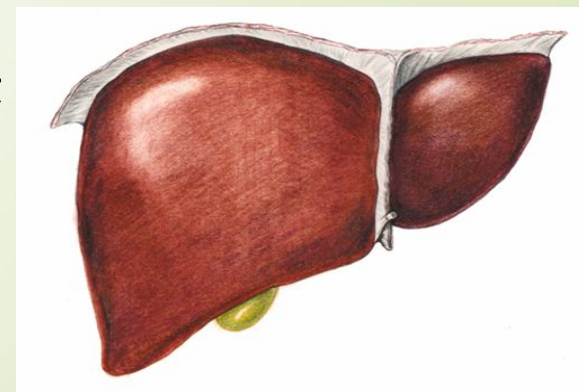
Показания к применению: Лечение всех форм туберкулеза.

К препарату довольно быстро развивается устойчивость микобактерий, поэтому его целесообразно комбинировать с другими противотуберкулезными препаратами. Назначают внутрь, а рифамицин – в/м и в/в, местно.

Побочное действие: гепатотоксичность, головная боль, нарушение координации движений, нарушение зрения; нарушение менструального цикла; лейкопения.

Рифампицин выпускается в капсулах, таблетках, ампулах и в виде сиропа отдельно, а также в составе комбинационных препаратов. Больных необходимо предупредить, что при приеме рифампицина моча, пот, слезы могут приобрести розово-красный цвет.

Форма выпуска. Капсулы по 0,15 г, в упаковке 20 штук; по 0,05 г, в упаковке 30 штук, ампулы по 0,15 г № 10.



Синтетические препараты:

Изониазид (тубазид) Isoniazidum

– производное ГИНК (гидразид изоникотиновой кислоты). Препарат эффективен в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя проказы. На микобактерии может оказывать в зависимости от концентрации бактериостатическое или бактерицидное действие.

Резистентность микобактерий к препарату развивается медленно. Из ЖКТ всасывается хорошо, через 1-2 часа накапливается в плазме крови в максимальных концентрациях, равномерно и легко проникает через тканевые барьеры, в том числе через ГЭБ, равномерно распределяется по всем тканям. Изониазид действует на микобактерии туберкулеза, расположенные как внутриклеточно, так и внеклеточно. Используют при всех формах туберкулеза и для профилактики. Назначают препарат, в основном, внутрь. При необходимости применяют парентерально в/в или в/м, для промывания серозных полостей и свищевых ходов. Выводится препарат преимущественно через почки.

Побочное действие: нейротоксичность, проявляется в виде невритов, в том числе поражением зрительного нерва; бессонница; судороги; расстройство памяти; нарушения равновесия; у некоторых больных отмечается сухость во рту, тошнота, запоры, рвота, легкая анемия.

Форма выпуска. Порошок, таблетки, в упаковке 100 штук по 0,1 и 0,3 г; в ампулах 10% -ный раствор по 5 мл, в упаковке 10штук.



Препараты парааминосалициловой кислоты (ПАСК)

НАТРИЯ ПАРА-АМИНОСАЛИЦИЛАТ

(Natrii para-aminosalicylas)

Фармакологическое действие. Обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

Показания к применению. Различные формы туберкулеза.

Способ применения и дозы. Внутрь по 3—4 г 3 раза в день, детям по 0,2 г/(кг в сутки) (не более 10 г в сутки) в 3 - 4 приема.

Внутривенно (капельно) по 250—450 мл 3%-ного раствора 5—6 раз в неделю.

Побочное действие. Расстройства желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, лихорадочная реакция, астматические явления, эозинофилия. При нарушении техники внутривенного введения возможен шок.

Противопоказания. Нефрит, гепатиты, цирроз, амилоидоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, декомпенсированный порок сердца. Внутривенное введение противопоказано при тромбофлебитах, нарушении свертываемости крови.

Форма выпуска. Порошок, таблетки по 0,5 г, в упаковке 150 штук, таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,5 г, в упаковке 150 штук, таблетки по 0,5 г, покрытые оболочкой, в упаковке 100 штук, гранулы в упаковке по 100г.



Этамбутол (*Ethambutolum*)

оказывает избирательное действие на микобактерии туберкулеза.

Механизм действия: угнетение синтеза РНК.

Устойчивость микобактерий к этамбутолу развивается медленно.

Этамбутол назначают при разных формах туберкулеза, обычно в комбинации с другими противотуберкулезными средствами.

Способ применения и дозы. Внутрь, 1 раз в день (после завтрака), первичным больным, ранее не принимавшим противотуберкулезные препараты, — по 15 мг/кг; больным, ранее принимавшим противотуберкулезные препараты, — по 25 мг/кг.

Курс лечения 2 месяца. Затем препарат назначают в поддерживающих дозах.

Побочное действие. Возможны ухудшения зрения, аллергические реакции.

Противопоказания. Неврит зрительного нерва, катаракта, воспалительные заболевания глаз, диабетическая ретинопатия, беременность.

Форма выпуска. Таблетки, в упаковке 100 штук по 0,1 и 0,4 г.



препараты средней эффективности (препараты второго ряда)

Этионамид (*Aethionamidum*)

Синтетическое противотуберкузное средство. Спектр действия включает микобактерии туберкулеза и лепры. Устойчивость микобактерий туберкулеза к препарату возникает быстро, поэтому его всегда применяют в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Назначается внутрь, ректально и внутривенно.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства; Гепатит; ортостатический коллапс; нарушения ЦНС; нарушения периферической нервной системы.

Циклосерин (*Cycloserinum*)

Механизм действия - нарушает синтез клеточной стенки.

Спектр действия - широкий, активен в отношении микобактерий туберкулеза, как вне, так и внутриклеточных.

Характер действия: действует бактерицидно. Устойчивость микобактерий туберкулеза к циклосерину развивается относительно медленно.

Побочные эффекты: нервно-психические нарушения; головные боли; головокружение; тремор; судороги; возбуждение или депрессия; психозы



КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

На основе противотуберкулёзных средств I ряда - изониазида, рифампицина, пиразинамида, этмбутола - создан ряд комбинированных таблетированных препаратов, таких как *рифинаг*, *рифатер*, *рифакOMB*, *майрин*, *майрин П*, *фтизоэтам*, *фтизопирам*. Главная цель разработки и применения этих препаратов - сокращение суточного числа таблеток, принимаемых пациентом, и обеспечение на этой основе более высокой комплаентности.

Дозы компонентов, включенных в комбинированные препараты, соответствуют их суточным дозам, рекомендованным ВОЗ.

Комбинированные противотуберкулёзные препараты

Число компонентов	Торговое название	Компоненты
2-компонентные	<i>Рифинаг</i>	рифампицин 0,15 г + изониазид 0,1 г
		рифампицин 0,3 г + изониазид 0,15 г
	<i>Фтизоэтам</i>	изониазид 0,15 г + этамбутол 0,4
	<i>Фтизопирам</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,5 г
3-компонентные	<i>РифакOMB</i>	рифампицин 0,15 г + изониазид 0,1 г + пиридоксин 0,1 г
	<i>Рифатер</i>	рифампицин 0,15 г + изониазид 0,05 + пиразинамид 0,3 г
	<i>Майрин</i>	рифампицин 0,15 г + изониазид 0,075 г + этамбутол 0,3 г
4-компонентные	<i>Майрин П</i>	рифампицин 0,12 г + изониазид 0,06 г + этамбутол 0,225 г + пиразинамид 0,3 г

Примеры рецептов:

Rp.: Tab. Isoniazidi 0,3 N 100
D.S. В 1-е сутки по 1 т. 3 раза в день,
затем по 2 т. После еды 1 раз в сутки.

Rp.: Sol. Isoniazidi 10% - 5 ml
D.t.d. N 60 in amp.
S. в/м по 5 мл 2 раза в сутки в
течение 2 мес.

Rp.: Dragee Natrii para-aminosalicylatis 0,5
D.t.d. N 100
S. по 6 драже 3 раза в сутки через
0,5-1,0 ч после еды, запивать щелочной
минеральной водой или молоком.

Rp.: Rifampicini 0,15
D.t.d. N 100 in caps.
S. по 3 капсулы 1 раз в сутки за 1 ч.
до еды

Rp.: Cycloserini 0,25
D.t.d. N 30 in caps.
S. по 1 капсуле 3 раз в сутки
непосредственно перед едой в течение 10
суток.

Rp.: Tab. Ethambutoli 0,4 N 100
D.S. по 2 таблетки 1 раз в сутки после
завтрака.

Rp.: Dragee Ethionamidi 0,25
D.t.d. N 50
S. по 1 драже 3 раза в сутки после еды.

Rp.: Tab. «Phtizopyramum» N 50
D.S. по 1 таблетки 1 раз в сутки после
завтрака.



Спасибо за внимание