

Противотуберкулезные препараты.

Доцент кафедры фтизиатрии
и пульмонологии
Л.Н.Буйнова

Противотуберкулезные препараты.

I период 1945 –1955 г.г.

- Стрептомицин - 1945 г.(Ваксман и Шатс)
- ПАСК (натрия пара-аминосалицилат) – 1946г.
- Изониазид - 1952 г.

II период 1955-1965 г.г.

- Циклосерин, виомицин, канамицин, протионамид, пиразинамид

Противотуберкулезные препараты.

III период 1965 –1990 г.г.

- ❑ Рифампицин
- ❑ этамбутол

IV период - с 1990 г.

- ❑ Препараты фторхинолонового ряда
офлоксацин(таривид), ципрофлоксацин и др.

Противотуберкулезные препараты

□ Основные (первого ряда)

- Изониазид
- Рифампицин
- Пиразинамид
- Этамбутол
- Стрептомицин

Противотуберкулезные препараты

- ▣ Резервные (второго ряда)
- ▣ Аминогликозиды и капреомицин
- ▣ Этионамид /Протионамид
- ▣ Фторхинолоны
- ▣ Циклосерин/Теризидон
- ▣ ПАСК

ПТП основного ряда

- **Изониазид (H)** - гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК), тубазид, INH
- Активен в отношении быстро размножающейся популяции
- Менее активен в отношении медленно размножающихся МБТ в макрофагах

Изониазид

Сут.доза:

ежедневно: 5-10 мг/кг + вит.В6 30 мг/сут

3 раза в неделю: 15 мг/кг + вит. В6 50 мг х
3/нед

ПЭ:

Нарушение функции печени

Лекарственный гепатит

Периферическая нейропатия

Энцефалопатия, головные боли

Аллергические реакции

Рифампицин

- Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия
- Угнетает синтез ДНК-зависимой РНК – полимеразы МБТ
- Выраженный бактерицидный эффект
- Высоко активен в отношении быстро размножающейся популяции
- Активен в отношении «полудремлющей» микобактериальной популяции
- Действует вне- и внутриклеточно

Рифампицин

- Сут. доза: 10 мг/ кг

- ПЭ:

ЖКТ расстройства

Нарушение функции печени

Гриппоподобный синдром

Агранулоцитарная реакция

Риск тромбоза глубоких вен

Микобутин (рифабутин, Р-бутин)

- Полусинтетический антибиотик рифампицинового ряда
- Сут. доза –300-450 мг/сут
- Высокая антибактериальная активность в отношении МБТ, чувствительных к рифампицину
- При резистентности МБТ к рифампицину - перекрестная устойчивость МБТ к рифабутину

Пиразинамид

- Синтетический аналог никотинамида
- Активен в отношении «полудремлющих» МБТ
- Действует:
 - внутриклеточно (внутри макрофагов)
 - в кислой среде
 - в очагах острого воспаления
 - в среде казеозных масс
- **Входит во все схемы лечения туберкулеза**

Пиразинамид

□ Сут.доза:

Ежедневный прием: 25 мг/кг

Прием 3 раза в неделю: 35 мг/кг

Прием 2 раза в неделю: 50 мг/кг

ПЭ:

Артралгия

Нарушение функции печени

Желудочная диспепсия

Фоточувствительность (редко)

Этамбутол

- Бактериостатическая активность в отношении быстро размножающейся популяции
- Активность выше в щелочной среде
- Действует вне- и внутриклеточно
- Быстро накапливается в эритроцитах, создавая «депо»
- **Используется в комбинации с другими ПТП для предупреждения развития ЛУ**

Этамбутол

Сут.доза:

Ежедневный прием: 15 мг/кг

Прием 3 раза в неделю: 30 мг/кг

Прием 2 раза в неделю: 45 мг/кг

□ ПЭ:

Неврит зрительного нерва

Снижение остроты зрения

Потеря цветовосприятия

Периферическая нейропатия

Головная боль

Эозинофилия

Аллергические реакции

Стрептомицин

- Аминогликозид , продуцируемый *Streptomyces griseus*
- Активен в отношении быстро размножающейся популяции
- Действует внеклеточно
- Проникает в межклеточные пространства тканей
- Достигает бактерицидной концентрации в кавернах
- Не проникает через ГЭБ вне воспаления
- Не проникает через клеточную стенку
- Редко применяется из-за высокого уровня лекарственной устойчивости МБТ

Комбинированные препараты

- применяют при туберкулезе легких, вызванном лекарственно чувствительными микобактериями
- или
- при монорезистентности к S

Комбинации ПТП с фиксированными дозами

- ❑ Снижается риск развития лекарственной устойчивости
- ❑ Возрастает вероятность лечения по более эффективным схемам
- ❑ Снижается возможность медицинских ошибок
- ❑ Упрощается схема приема лекарств больными
- ❑ Упрощаются процедуры закупки, транспортировки и выдачи лекарств
- ❑ Устраняются многие проблемы снабжения, приводящие к нехватке лекарств

Препараты резервного ряда, используемые в лечении ЛУ ТБ

Аминогликозиды/ полипептид

Канамицин (Km)

Амикацин (Am)

Капреомицин (Cm)

Фторхинолоны (FQ)

- Офлоксацин (OfI)
- Левофлоксацин (Lfx)
- Моксифлоксацин (Mfx)
- Гатифлоксацин (Gfx)

Препараты резервного ряда, используемые в лечении ЛУ ТБ

- Тиоамиды (производные
изоникотиновой кислоты)
 - Этионамид (Et)
 - Протионамид (Pt)

- Циклосерин (Cs)/Теризидон (Trd)

- Пара-аминосалициловая кислота
(PAS)

Препараты 3-го ряда, используемые в лечении МЛУ/ШЛУ ТБ

- Линезолид(зивокс) (Lzd)
- Имипенем/циластатин (Ipm/ Cln)
- Амоксициллин/клавуланат (Amx /Clv)
- Кларитромицин (Clr)
- Клофазимин (Cfz)
- Тиацетазон (Thz)

Аминогликозиды и полипептиды (Km, Амк, Cm)

- Бактериостатическое действие : нарушают протеиновый синтез на рибосомах МБТ
- Активны против быстро размножающейся популяции
- Активность выше в щелочной среде
- Меньшая активность в кислой, внутриклеточной среде
- Макс. уровень в крови – через 1-2 ч
- Проникают во все ткани и жидкости , ЦНС - 10% концентрации уровня в крови

Аминогликозиды и полипептиды

(Km, Амк, Cm)

- Выделяются с мочой: 80-92% введенной дозы в течение 8 ч
- При пониженной выделительной функции почек экскреция замедлена
- Не метаболизируются в печени
- Сут доза : 15 мг/кг
- Макс доза: 1 г

Для пациентов <50 кг и в возрасте старше 60 лет : 750 мг

- Способ введения: в/м , в/в

Капреомицин

- Полипептид, получаемый из *Streptomyces capreolus*.
- *Эффективен в отношении устойчивых к канамицину (амикацину) МБТ*

Капреомицин

- «Эффективность капреомицина на туберкулезную инфекцию, вызванную штаммами, резистентными к канамицину, аналогична эффективности действия на чувствительные штаммы микобактерий»

Козлова Н.В., Джумаетов Б., Степанян Е.С., Каминская Г.О.// Антибиотики и химиотерапия, 1976, 21 (7).

Побочные реакции на аминогликозиды и капреомицин

□ Типичные:

- Ототоксичность: слуховая и вестибулярная (S является наиболее ототоксичным)
- Нефротоксичность: острая или хроническая почечная недостаточность, нарушения электролитного баланса (Cm является наименее нефротоксичным)

□ Не типичные:

- Гиперчувствительность: кожные реакции (редко: эозинофилия, лекарственная лихорадка)
- Нервно-мышечная блокада при быстром внутривенном введении (капреомицин)

Аминогликозиды и Капреомицин

Противопоказания:

- Беременность
- Аллергия на аминогликозиды
- С осторожностью больным с нарушением функции почек при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин

Аминогликозиды и капреомицин.

Мониторинг.

- Аудиограмма : до начала лечения и раз в месяц в процессе.
- Сывороточный креатинин и K^+ ежемесячно у пациентов с низким уровнем риска
- Азот мочевины крови, сывороточный креатинин и K^+ Mg^{++} , Ca^{++} : 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска (пожилые , ВИЧ-инф ,с сахарным диабетом, ХПН)
- Анализ мочи : до начала лечения и 1 раз в месяц. Олигурия и повышенная жажда являются первыми признаками почечных расстройств.

Аминогликозиды и капреомицин

Мониторинг.

- При почечной недостаточности, ухудшении слуха или вестибулярной функции уменьшить дозу под контролем уровня сывороточного креатинина
- Избегать параллельного назначения капреомицина с недеполяризующими мышечными релаксантами

Аминогликозиды и полипепид.

Частота ПР

(ЦНИИТ РАМН, 2003)

ПТП	Кол-во Б-х	Всего ПР	Устрани мые ПР	Неустрани мые ПР
КМ	90	39/43,3%	14/35,9%	25/64,1%
АМК	58	25/43,1%	15/60,0%	10/40,0%
САР	64	38/59,4%	30/78,9%	8/21,1%

Группа фторхинолонов

- Антибиотики широкого спектра действия
- Действуют на синтез ДНК МБТ(подавление гиразы ДНК)
- Хорошо всасываются в ЖКТ
- Выводятся : почками и ЖКТ
- Минимальный метаболизм в печени
- Хорошо проникают во все ткани и жидкости, в СМЖ –30-50%
- Не взаимодействуют с молоком и кальцием

Группа фторхинолонов.

Взаимодействие с другими препаратами

- Способ введения: per os или В/В
- Алюминий, магний, железо, кальций, цинк, салицилаты висмута тормозят всасывание из ЖКТ
- Ципрофлоксацин(CIP) тормозит метаболизм и повышает концентрацию в крови теофиллина, кофеина и непрямых антикоагулянтов

Группа фторхинолонов.

Средние суточные дозы

- ❑ **Офлоксацин**
Ofx 800 мг
- ❑ **Левифлоксацин**
Lfx 750-1000 мг
- ❑ **Моксифлоксацин**
(авелокс)
Mfx 400 мг
- ❑ **Гатифлоксацин**
Gfx 400 мг
- ❑ **Спарфлоксацин**
SPX 200 мг

Офлоксацин

Способ введения: 800 мг per os или В/В

- При заболевании почек доза уменьшается (600-800 мг/3 раза в нед)
- ЦНС: беспокойное состояние, бессонница, головокружение
- Осторожно: пациентам с недостаточным содержанием глюкоза-6-ФДГ

Офлоксацин.

Взаимодействие с с препаратами

- Дигоксин: снижается всасывание дигоксина
- Этионамид: увеличение токсичности печени, гипотиреоз
- Изониазид: снижение ацетилирования изониазида с повышением его уровня в крови
- Противопоказан больным с аллергией к аспирину

Левифлоксацин.

Взаимодействие с др препаратами

Способ введения: 750 мг per os или В/В

Выводится : 80% почками в течение 48 ч

Не назначать с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидин) и класса III(амиадорон)

Мексилетин : Fq подавляют цитохром 450

Пробенецид: нарушает почечную секрецию Fq ,
Совместное назначение увеличивает на 50%
уровень Lfx

Моксифлоксацин

- Сут доза :400 мг per os или в/в (р-р 250 мл)
- Биодоступность: 90%
- Не назначать с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидин) и класса III(амиадорон)
- При нарушении функции почек и печени — доза не изменяется

Гатифлоксацин

- **Сут доза :400 мг per**
- Выводится преимущественно почками
- Биодоступность 96%
- Проникает во все ткани, СМЖ, через плаценту

Гатифлоксацин

- Варфарин : усиливается антикоагуляционный эффект
- Не назначать с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидин) и класса III(амиадорон)

Мексилетин : Gq подавляют цитохром 450 1A2

Пробенецид: нарушает почечную секрецию Gq ,
совместное назначение увеличивает на 50%
уровень Gfx

Группа фторхинолонов

□ ПР:

- ✓ **ЖКТ** расстройства (отсутствие аппетита, тошнота, рвота)
- ✓ **Дисбактериоз**
- ✓ **ЦНС** (головокружение, головная боль, перепады настроения)
- ✓ Сердечные нарушения (удлинение QT-интервала)
- ✓ Аллергические кожные реакции
- ✓ Фотосенсибилизация (Ofx, Lfx)
- ✓ Гипогликемия (Lfx)

Группа фторхинолонов

- Повышен риск ПР у больных с нарушениями функции почек:
при клиренсе креатинина < 50 мл/мин
доза снижается
- Противопоказаны
беременным/кормящим и детям
(задержка роста и нарушение
формирования хрящевой ткани)

Группа фторхинолонов.

Мониторинг. Профилактика ПР

- Не назначать в течение 4 ч перед применением препаратов, замедляющих всасывание Fq
- Молоко и молочные продукты замедляют всасывание.
- Обильное питье, потребление высококалорийных продуктов и продуктов с высоким содержанием белка
- Контроль содержания электролитов ежемесячно
- Исключить длительное пребывание на солнце

Этионамид/Протионамид

- Синтетические производные изоникотиновой кислоты
- Активны в отношении быстро и медленно размножающихся МБТ
- Действуют вне- и внутриклеточно
- Суточная доза: 750 мг – 1000 мг (15-20 мг/кг)

Этионамид, Протионамид: побочные эффекты

- Типичные: желудочно-кишечные расстройства (> 33%), металлический привкус во рту, гипотиреоз (особенно при приеме в комбинации с PAS)
- Менее типичные: гепатит, артралгия, периферийная нейропатия, угнетение ЦНС (резкая смена настроений, угнетенность, головокружение (осторожность приема при назначении Fg, циклосерина)
- Редко: беспокойность, психоз, возможность припадка, если назначается в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, действующими на ЦНС (Fg, циклосерин), лейкопения, оптический неврит (этамбутол), гипогликемия (диабетики)

Этионамид, Протионамид: лекарственные взаимодействия

- Могут вызвать увеличение концентрации ИНН, повышают риск ИНН токсичности
- Одновременный прием алкоголя может увеличить риск развития психоза
- Соблюдайте осторожность, назначая в комбинации с фторхинолонами, PAS, циклосерином

Этионамид, протионамид: мониторинг, лечение, профилактика

- В начале лечения и ежемесячно исследовать уровень:
 - печеночных трансаминаз, билирубина
 - глюкозы в крови, гормона щитовидной железы
- Офтальмологический осмотр до начала и ежемесячно
- Противорвотные препараты (метоклопрамид, хлорпромазин)
- Пиридоксин (В₆) при неврологических расстройствах
- Уменьшить дозу препарата

Циклосерин

- D-4-амино-3-изоксазолидон, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus* и *Streptomyces garyphalus*
- Угнетает синтез компонентов клеточной стенки бактерий

Циклосерин

- Суточная доза – 750 мг (15-20 мг/кг)
- Прием во время еды не снижает биодоступность
- 60-70 % выводится с мочой в неизмененном виде
- Снижает метаболизм В6, В12, фолиевой кислоты
- При длительном приеме снижается синтез витамина К

Циклосерин

побочные реакции

- Часто встречающиеся: 3%-30% поражения ЦНС, неврологические и психиатрические
 - Гиперактивность: тревожность, ночные кошмары, бессонница, тремор, усиление рефлекторных реакций, раздражительность, агрессивность, психоз, судороги
 - Гипоактивность: сонливость, депрессия, склонность к самоубийству, растерянность, сбивчивая речь
 - Головные боли
- Редко встречающиеся: 1%-2% гиперчувствительность
- периферическая нефропатия

Циклосерин: взаимодействие с другими препаратами

- Алкоголь: увеличение риска развития судорог, усиление действия алкоголя и циклосерина на ЦНС
- Изониазид, этионамид, протионамид: увеличение нейротоксического действия циклосерина – особенно судорог (припадки, эпилепсия), сонливость, головокружение
- Фенитоин блокирует печеночный метаболизм
- Фторхинолоны: нет прямого взаимодействия с циклосерином, но фторхинолоны также оказывают действие на ЦНС

Циклосерин: мониторинг, контроль и предупреждение побочных реакций

- Следить за появлением побочных реакций, при возникновении которых уменьшить дозу
- При тяжелых побочных реакций прекратить прием препарата сроком на 1-4 нед.
- Помнить о взаимодействии с другими препаратами, включая алкоголь
- Консультация психиатра

Циклосерин: мониторинг, контроль и предупреждение побочных реакций (2)

- Интервал между безопасной дозой (20-30 мг/мл) и токсической (более 30 мг/мл) очень не большой; побочные реакции зависят от дозы
- Доза рассчитывается на вес: $<50 \text{ кг} = 500 \text{ мг}$, до $75 \text{ кг} = 750 \text{ мг}$, $>75 \text{ кг} = 1000 \text{ мг}$
- Выводится через почки, почечная недостаточность может усилить побочные реакции, назначьте низкую дозу
- Повышенный риск развития побочных реакций у пожилых людей

Циклосерин: контроль побочных реакций при помощи дополнительных препаратов

- Антидепрессанты
- Успокаивающие (напр., бензодиазепины)
- Антиэпилептические или противосудорожные препараты (помните о взаимодействии препаратов)
- Высокая доза пиридоксина 300 мг/день, предупреждает развитие побочных реакций, особенно тех, которые возникают при одновременном приеме с изониазидом или этионамида
- Глутаминовая кислота (6 таб/сут) улучшает переносимость циклосерина

ПАСК - пара-аминосалициловая кислота

- Низкая бактериостатическая активность
- Действует внутриклеточно
- Суточная доза 8-12 г (150 мг/кг)

ПАСК. Побочные реакции

- Желудочно-кишечные расстройства : 10%-20%
тошнота, рвота, диарея, наиболее часто при приеме вместе с этионамидом
- Иммунологическая гиперчувствительность :
 - 5%-10% сыпь, температура, конъюнктивит;
 - Лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия
гепатит
- Эндокринные нарушения:
 - Гипотиреоз при одновременном приеме с этионамидом
 - Гипогликемия у больных, страдающих сахарным диабетом

ПАСК: Мониторинг, контроль и предупреждение ПР

- Определение уровня печеночных трансаминаз в начале лечения и далее ежемесячно
- При появлении сыпи, температуры, конъюнктивитов контролируйте функцию печени; прекратить прием препарата при развитии гепатита
- Контролирование уровня сахара в крови у больных, страдающих диабетом
- Определение уровня ТТГ в начале лечения и далее 1 раз в 3 мес; при необходимости назначается L-тироксин

ПАСК: Мониторинг, контроль и предупреждение ПР (2)

- ❑ Гранулированная форма препарата снижает развитие желудочно-кишечных расстройств
- ❑ Сухие соленые продукты уменьшают желудочно-кишечные расстройства
- ❑ Противорвотные препараты: метоклопромид, прометазин
- ❑ При необходимости уменьшить дозу

Линезолид- антибиотик класса оксазолидонов

- Способ введения: per os или В/В
- Суточная доза: 1200 мг(по 600 мг 2 р/день)

Через 4-6 недель доза снижается до 600 мг/сут

Линезолид. Побочные действия

- ▣ *Со стороны нервной системы и органов чувств:*
головная боль.
Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови:
отклонения гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения).
Со стороны органов ЖКТ: боли в животе (в т.ч. спастические), метеоризм, диарея, тошнота, отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), рвота, извращение вкуса, псевдомембранозный колит.
- ▣ *Прочие:* аллергические реакции, кандидоз.

Линезолид.

Взаимодействие с др. препаратами

- ❑ Не рекомендуется сочетать с симпато- и дофаминиметиками, вазопрессорами.
- ❑ При одновременном применении с антидепрессантами СИОЗС — риск развития серотонинового синдрома; необходимо воздержаться от применения СИОЗС в течение как минимум 14 дней до назначения линезолида
СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): флуоксетин (Прозак), пароксетин (Паксил), флувоксамин (феварин), циталопрам (ципралекс) и сертралин (Золофт).
- ❑ Возможно одновременное применение с азтреонамом и гентамицином (фармакокинетика не изменяется).

Применение препаратов резервного ряда возможно при:

- Наличии адекватного запаса препаратов резерва
- Организации строго контролируемой терапии в течение всего периода лечения
- Действующей лаборатории с механизмом контроля качества и возможностью определения лекарственной устойчивости к препаратам резерва

Спасибо за внимание!

