



Клиническая
фармакология
противотуберкулезных
средств

1993 год – ВООЗ:

**В мире началась эпидемия
туберкулеза, которая в
большинстве стран вышла
из-под контроля и является
глобальной угрозой для
человечества**

Украина

- *За 1995-2000 гг. заболеваемость на туберкулез возросла на 30 %, становит 42/10000 населения*
- *Всего – 640 000 больных, из них 30 тис. – с открытой формой*
- *возрастает смертность и становит свыше 14/10000.*
- *Каждый час умирает 1 больной на туберкулез*

Чернопольская область

- *За 1995-2000 гг. заболеваемость возросла на 44 %*
- *58 % – “свежие” больные*
- *48 % – из запущенными формами*
- *25 % – люди до 30 лет*

Лечение больных на туберкулез

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

Противотуберкулезные средства

- *Производные ГИНК: изониазид, фтивазид и др.*
- *Антибиотики: рифампицин, рифабутин, стрептомицин, канамицин, флоримицин, капреомицин, циклосерин*
- *Производные пиразинкарбоновой кислоты: пиразинамид*
- *Этамбутол*
- *Тиоурены: тиоацетазон (тибон), солютизон*
- *Производные тиамид- α -этилизоникотиновой кислоты: этионамид, протионамид*
- *Соли ПАСК: ПАСК-Na и др.*
- *Комбинированные тубекулостатики:*
 - *рифатер (изониазид + рифампицин + пиразинамид)*
 - *инабутол (изониазид + этамбутол)*
 - *инфирицин (рифампицин + изониазид)*

Классификация Международной ассоциации по лечению туберкулеза

Противотуберкулезная активность	Препарат	Стандартная суточная доза взрослого с массой свыше 50 кг (граммы)
Высокая	Изониазид	0,45
	Рифампицин	0,6
	Рифабутин	0,45
Средняя	Стрептомицин	1,0
	Амикацин	1,0
	Канамицин	1,0
	Пиразинамид	1,5–2,0
	Этамбутол	1,2–1,6
	Этионамид	0,5–0,75
	Протионамид	0,5–0,75
	Ципрофлоксацин	1,0
	Офлоксацин	0,6–0,8
	Норфлоксацин	0,4–0,8
Низкая	Тиоацетазон	0,15
	ПАСК-Na	12,0

*Чаще всего используемые
в клинике средства*

Изониазид

Пиразинамид

Рифампицин

Стрептомицин

Этамбутол

Свойства противотуберкулезного средства — залог высокой эффективности:

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

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*

Метаболизм в печени (ацетилирование)

Инактиваторы (ацетиляторы)

ГИНК (генетика)

Медленные

После дозы 4 мг/кг ч/з 6 час.
> 0,2мкг/мл в крови

можно проводить
интермитирующую
химиотерапию

Быстрые

После дозы 4 мг/кг ч/з 6 час.
< 0,8 мкг/мл в крови

возрастает риск
гепатотоксического действия
(моноацетилгидразин),
интермитирующая терапия не
показана

Побочное действие изониазида (производных ГИНК)

(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



Рифампицин

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

Побочное действие рифампицина (8-22%)

- *гепатотоксичность*
- *иммуно-аллергические осложнения*
 - *псевдогриппозный синдром*
 - *тромбопеническая пурпура*
 - *гемолиз*
 - *острая почечно-печеночная недостаточность*
- *индукция микросомальных ферментов → снижение эффективности оральных контрацептивов и др.*
- *диспепсические явления, стоматиты*
- *окрашивание испражнений в оранжево-красный цвет*

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.)*

Рифабутин

- $T^{1/2}$ 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

- *аллергические реакции*
- *ототоксическое действие*
- *периферические невриты*
- *нефротоксическое действие*

Этамбутол

- *действует на атипичные микобактерии*
- *на внутри- и внеклеточные МБТ, которые быстро размножаются*
- *депонировается в эритроцитах*
- *проникает во все органы и ткани, в каверны*

Этамбутол

- *внутрь 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*

Этионамид

- *действует на резистентные МБТ*
- *атипичные МБТ*
- *вне- и внутриклеточные МБТ*
- *активность возрастает в кислой среде казеозных масс*
- *проникает во все органы и ткани*

Этионамид

внутри 0,5 – 0,75 г/сутки

Побочное действие

- *аллергические реакции*
- *нарушение функции ЖКТ*
- *токсические гепатиты*
- *нейротоксичность*
(ЦНС, периферические невриты)
- *эндокринологические расстройства*
(гинекомастия, меноррагия, импотенция, гипогликемия)

Пиразинамид

- действует на МБТ, которые находятся в состоянии метаболического спокойствия
- на внутри - и внеклеточные МБТ
- проникает во все органы и ткани
- активность возрастает в кислой среде казеозных масс

Пиразинамид

- *1,5-2,0 г внутрь*
- *Особенно при торпидном (вялом) течении туберкулеза, при тяжело доступных и казеозных очагах, в периоде долечения*

Побочное действие пиразинамида

- *гепатотоксичность*
 - *ранняя – на 7-й день*
 - *поздняя – через 6-8 мес.*
- *диспепсические нарушения*
- *артралгии (удерживает в организме мочевую кислоту – пиразинкарбонная кислота является ее антагонистом)*
- *фотосенсибилизация*

Ципробай (ципрофлоксацин)



Абактал (пефлоксацин)



Нолицин (норфлоксацин)



Другие фторхинолоны

- Ломефлоксацин
- Моксифлоксацин

Стандартные режимы противотуберкулезного лечения за методикой ВООЗ

Категория больных	Схема лечения	Основной курс лечения (месяцы)
Впервые выявленный туберкулез органов дыхания (МБТ+), тяжелые распространенные формы (МБТ-)	2-3 месяца - 4 препарата, потом 4-5 месяцев - 2 препарата	6-8
Больные с рецидивом туберкулеза и неэффективно леченные, впервые выявленные больные (МБТ+ в мазке мокроты)	2 месяца - 5 препаратов 3-й месяц - 4 препарата 4-5 мес. - 3 препарата	6-8
Впервые выявленный туберкулез (МБТ-)	Сначала - 3 потом - 2 препарата	6
Хронические формы туберкулеза	Индивидуальные режимы (в зависимости от чувствительности МБТ) с 5 препаратов	12

Принципы рациональной химиотерапии

- *Своевременное применение химиопрепаратов*
- *Применение комбинаций препаратов*
- *Длительное лечение*
- *Непрерывное лечение*
- *Назначение оптимальных доз*
- *Выбор способа введения (внутрь, в/в капельно или болюсно, в/м, эндолимфатически, ингаляционно, эндотрахеально, эндоплеврально, интракавернозно)*

3 основные схемы применения противотуберкулезных препаратов

- *I. Традиционное длительное (непрерывное) лечение*
- *II. Интермиттирующая химиотерапия*
 - *3 раза в неделю*
 - *1 раз в неделю (ГИНК в медленных ацетиляторах)*
 - *химиотерапия, которая чередуется (взаимозамена одного препарата в избранной комбинации - ежедневно 3-4 препарата с 5-6 назначенных) - 1-3 раза в неделю меняют*
- *III. Кратковременные курсы непрерывного лечения*

Проницаемость противотуберкулезных препаратов через ГЭБ

Проникают

Изониазид

Рифампицин

Этамбутол

Этионамид

Пиразинамид

Фторхинолоны

Не проникают

Рифабутин

Стрептомицин

ПАСК-Na