**Противотуберкулёзные средства**

Подавляют жизнедеятельность и рост микобактерий туберкулёза. К ним относятся антибиотики и синтетические вещества. Они различаются по силе действия на микобактерии и переносимости.

**Классификация**(на основе рекомендаций Международного союза по борьбе с туберкулёзом)

1. Наиболее эффективные
* ГИНК (гидразиды изоникотиновой кислоты)

Изониазид и его производные – Фтивазид, Метазид, Феназид

* АБ группы ансамицинов

Рифампицин

Рифабутин

Рифапентин

1. Препараты умеренной эффективности
* Синтетические

Пиразинамид

Этамбутол

Этионамид

Протионамид

* Фторхинолоны

Офлоксацин

Ломефлоксацин

Левофлоксацин

Моксифлоксацин

* Антибиотики

Стрептомицин

Канамицин

Амиксацин

Капреомицин

Циклосерин

1. Менее эффективные
* Синтетический препарат аминосалициловой кислоты

Парааминосалициловая кислота – ПАСК

**Клиническая классификация**

|  |  |
| --- | --- |
| Препараты I ряда(Основные) | Препараты II ряда(Резервные) |
| ИзониазидРифампицинРифабутинПиразинамидЭтамбутолСтрептомицин | ЭтионамидПротионамидЦиклосеринТеризидонКапреомицинКанамицинАмикацинПАСК | ОфлоксацинЛомефлоксацинЛевофлоксацинМоксифлоксацин |

Противотуберкулёзные средства по-разному влияют на разные популяции микобактерий. Выделяют 3 популяции:

1. Локализуются вне клеток, имеют интенсивный обмен веществ, быстрый рост в кислой среде. Преобладают в острой фазе заболевания. Подавляются всеми препаратами, но надёжнее всего действует ГИНК и группа рифампицинов. Комбинация Изониазида и Рифампицина существенно замедляет развитие резистентности микобактерий.

2. Локализуются внутри клеток (преимущественно макрофагов), имеют низкий уровень обмена веществ, медленно размножаются в кислой среде. Более типичны для хронических форм туберкулёза. На них действует Пиразинамид, Изониазид, Рифампицин, Фторхинолоны. Другие препараты внутрь клеток не проникают и существенного влияния не оказывают.

3. Растут медленно. Типичны для казеозных очагов (каверны с распадом тканей). Могут приостанавливать свой обмен веществ, деление и переходить в латентную форму на месяцы и годы. Активируются при ухудшении жизни больного, снижении иммунитета. Относительно надежное действие на них оказывает только Рифампицин, Рифабутин и Пиразинамид.

**Препараты I ряда**

***Изониазид*.** Наиболее эффективное противотуберкулёзное средство. Его производные применяются реже. Подавляет рост микобактерий I и II популяций. Создаёт концентрацию в микобактериях в 50 раз выше, чем в окружающей их среде. Оказывает бактерицидное действие на размножающиеся микобактериии и бактериостатическое на покоящиеся формы.

Хорошо проникает в плевральную, асцитическую жидкости и в ликвор.

Скорость инактивации Изониазида различна у разных больных. Есть «быстрые инактиваторы» – Т1/2 около 1 ч, и «медленные» – Т1/2 более 3 часов. У «медленных» инактиваторов выше риск развития побочных эффектов.

Изониазид назначается внутрь по схеме: ежедневно или 3 раза в неделю в большой дозе. Иногда вводят 10% раствор внутримышечно 0,2-0,3${мг}/{кг}$ в сутки или внутривенно 10 ${мг}/{кг}$.

Побочные эффекты:

— периферические невриты (так как Изониазид вызывает дефицит витамина $В\_{6}$; для профилактики одновременно с ним назначается Пиридоксин в дозе 10 мг.);

— нарушение функции печени (чаще у «медленных» инактиваторов. у пожилых, через 6-8 недель после начала лечения);

— тошнота, рвота;

— боли в сердце, повышение артериального давления.

***Рифампицин.***Действует бактерицидно на все три популяции микобактерий, эффект проявляется очень быстро. Хорошо переносится, побочные эффекты менее чем у 4% больных: сыпь, лихорадка, тошнота и рвота, нарушение функций печени и желтуха. Гепатиты чаще встречаются у пожилых, а так же при наличии хронических патологий печени и при алкогольном поражении.

***Рифабутин и Рифапентин****.* Тоже относятся к препаратам I ряда. Они более активно, чем Рифампицин, действуют на внутриклеточные и атипичные микобактерии. Имеют более продолжительное действие: Т1/2 Рифабутина 35-45 часов, Рифапентина – 13 часов (Рифампицина 1-4 ч)

***Пиразинамид.*** Синтетический препарат, действует только на II и III популяции микобактерий. Хорошо проникает в инкапсулированные очаги, накаливается в кислой среде казеозных масс. Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, артралгии, обострение подагры, нарушение функций печени.

***Этамбутол.*** Синтетический препарат бактериостатического действия. Влияет на I популяцию микобактерий + на внутриклеточные быстро размножающиеся формы. Концентрация его в макрофагах и моноцитах в 7 раз выше, чем в крови. Усиливает бактерицидное действие Изониазида, замедляет развитие резистентности микобактерий к Изониазиду. Хорошо переносится. Побочные эффекты редко: расстройства цветоощущения (проходят после отмены), кожные сыпи.

***Стрептомицин.*** Действует бактерицидно только на I популяцию микобактерий. Длительность применения при туберкулезе не более 2 месяцев.

**Препараты II ряда**

Используются в качестве резервных средств при устойчивости микобактерий к препаратам I ряда или при их непереносимости.

***Этионамид, Протионамид.***Производные изоникотиновой кислоты, действуют бактериостатически на все популяции микобактерий. Усиливают фагоцитоз в очаге воспаления, это способствует его рассасыванию. Замедляют развитие резистентности микобактерий к другим препаратам и усиливают их действие. В процессе лечения их активность снижается. Побочные эффекты: диспепсия, нарушение функций печени, кожные сыпи, редко – психические нарушения (почти у 50% больных, требуют отмены!).

***Циклосерин.*** Антибиотик широкого спектра действия, но наиболее активен в отношении туберкулезной палочки. Дозозавизимое бактериостатическое или бактерицидное действие. Действует на все популяции микобактерий. Устойчивость к нему встречается редко. Побочные эффекты часто: головные боли, головокружения, беспокойство, в тяжелых случаях судороги, периферические невриты, нарушения психики. Через 2 недели после отмены препарата обычно побочные эффекты проходят.

***Теризидон.***Содержит в своей структуре две молекулы Циклосерина. Имеет такую же эффективность, но лучше переносится.

***Капреомицин.***Антибиотик, действует бактериостатически на микобактерии вне клеток и бактерицидно на внутриклеточные формы. Важный препарат II ряда для лечения туберкулёза, вызванного множественно резистентными микобактериями. Водится внутримышечно и внутривенно, инъекции болезненны. Высокая токсичность: нефро-,
ото-, гепатотоксическое действие, головокружение, нервно-мышечные блокады, аллергические реакции и др.

***Канамицин, Амикацин.*** Антибиотики, включаются в схему лечения туберкулёза после посева на чувствительность к ним. Обычно эффективны, даже если есть резистентность к Стрептомицину. Высокотоксичны.

***Аминосалициловая кислота.*** Действует бактериостатически только на I популяцию микобактерий. Имеет низкую собственную противотуберкулезную активность, но повышает активность других препаратов и замедляет развитие к ним устойчивости. Назначается внутрь, плохо переносится.

***Фторхинолоны.***Обладают сильным бактерицидным действием, превосходящим все другие средства. Активны при туберкулёзе, вызванном полирезистентными штаммами микобактерий. Недостаток – к ним самим в ходе лечения быстро развивается устойчивость. Наиболее активен Моксифлоксацин. Назначаются короткими курсами по 2 недели – быстро уничтожают микобактерии, устойчивые к другим препаратам, восстанавливая эффективность последних.

В качестве противотуберкулезных средств III ряда могут использоваться Линезолид (наиболее перспективный), Амоксиклав, Кларитромицин, Тиенам, Меропенем. Они могут быть включены в индивидуальный режим лечения больного туберкулезом в исключительных случаях по жизненным показаниям при широкой лекарственной устойчивости возбудителей.

Готовые комбинированные противотуберкулёзные препараты:

**Изокомб**: Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Этамбутол, Пиридоксин.

**Фтизопирам**: Изониазид, Пиразинамид.

**Протуб-2**: Изониазид, Рифампицин, Пиридоксин.

**Ломекомб**: Изониазид, Ломефлоксацин, Пиразинамид, Этамбутол, Пиридоксин.

**Протубутин**: Пиразинамид, Рифабутин, Протионамид, Пиридоксин.