



Государственный Университет Медицины и
Фармации “Николай Тестемищану”

Кафедра Фармакологии и Клинической фармакологии



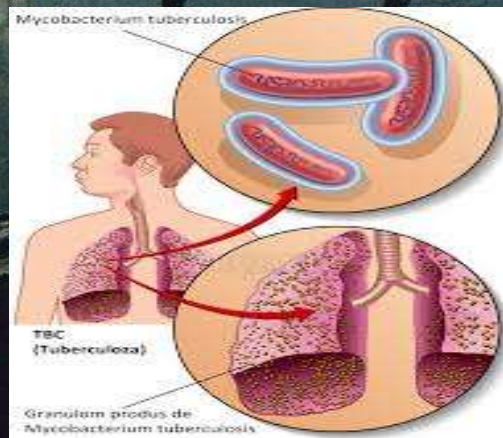
**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ
ПРОТИВОЛЕПРОЗНЫЕ
ПРОТИВОСПИРОХЕТОВЫЕ
(ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ)**

препараты

доцент кафедры Страту Е.Н



Противотуберкулезные средства



Туберкулез

Март 2017 г.

Основные факты

- **Туберкулез (ТБ) является одной из 10 ведущих причин смерти в мире.**
- **В 2015 году туберкулезом заболели 10,4 миллиона человек, и 1,8 миллиона человек умерли от этой болезни.**
- Более 95% случаев смерти от туберкулеза происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.
- 60% общего числа случаев приходится на шесть стран, среди которых первое место занимает Индия, а за ней следуют Индонезия, Китай, Нигерия, Пакистан и Южная Африка.
- **По оценкам, в 2015 году 1 миллион детей заболели туберкулезом, и 170 000 детей умерли от него.**
- **По оценкам, в 2015 году у 480 000 людей в мире развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).**
- С 2000 года заболеваемость туберкулезом снижалась в среднем на 1,5% в год. Для достижения контрольных показателей на 2020 год, предусмотренных Стратегией по ликвидации туберкулеза, эти темпы снижения необходимо ускорить до 4–5% в год.
- **По оценкам, за период с 2000 по 2015 год благодаря диагностике и лечению туберкулеза было спасено 49 миллионов человеческих жизней.**
- Одна из задач в области здравоохранения в рамках недавно принятых Целей в области устойчивого развития заключается в том, чтобы к 2030 году покончить с эпидемией туберкулеза.

Всемирный день борьбы с туберкулезом

24 марта



Роберт Кох
(1843 - 1910)

Немецкий врач – микробиолог,
один из основоположников
современной бактериологии.

Открыл возбудителя туберкулеза.
Лауреат Нобелевской премии.

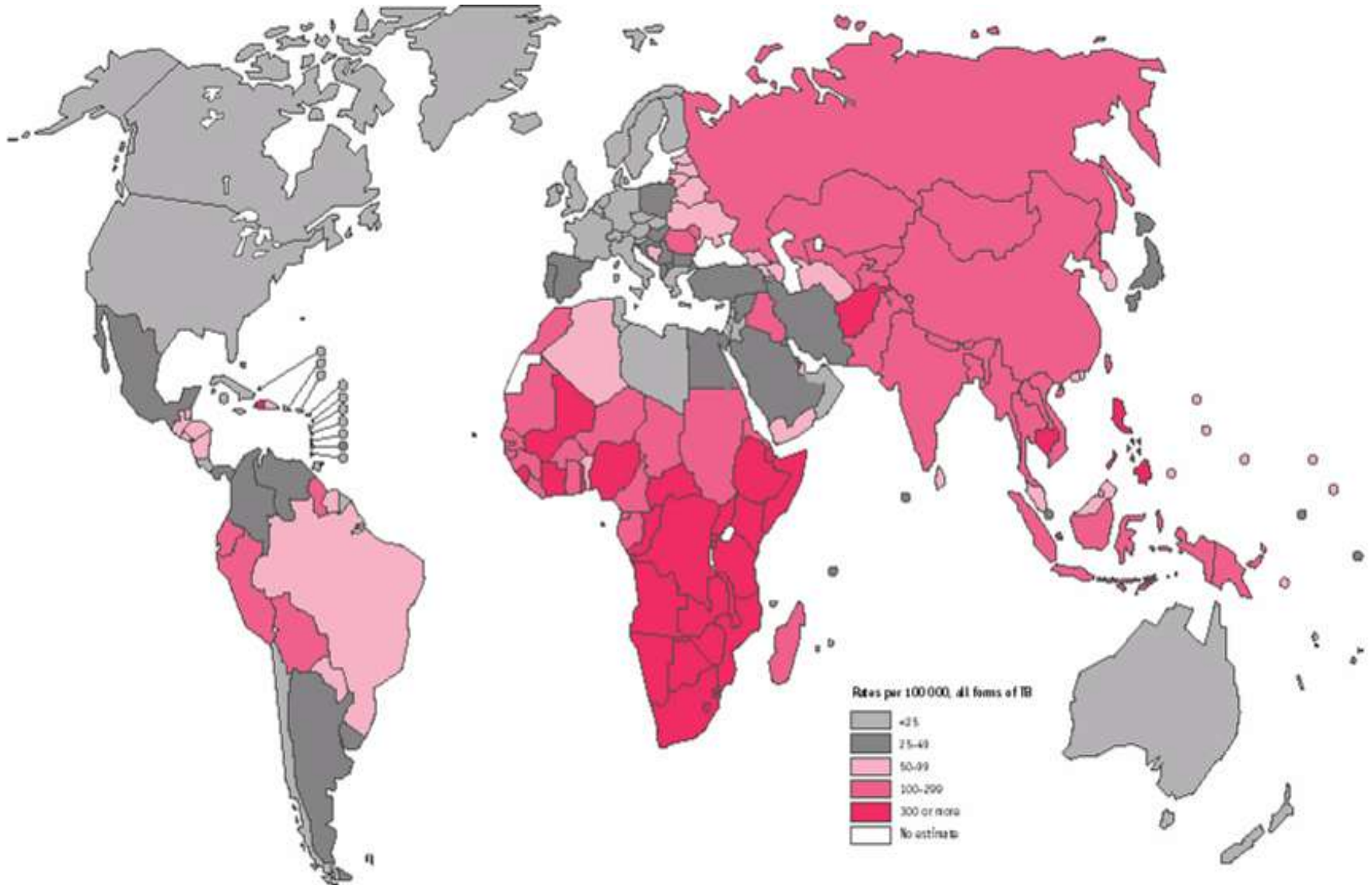
Всемирный день борьбы с
туберкулезом
отмечается по решению
Всемирной
организации здравоохранения
(ВОЗ)

в день, когда немецкий микробиолог
Роберт Кох объявил о сделанном им
открытии возбудителя туберкулеза.

В 1993 г.

Всемирной организацией
здравоохранения туберкулез
был объявлен национальным
бедствием, а день 24 марта
«Всемирным днем борьбы
с туберкулезом».

Incident TB in lume in 2002



The distributions employed and the presentation of material on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. It should be understood that any border (line) shown on this map is for information only and does not constitute a formal agreement.

Отличительные свойства микобактерии туберкулеза

Устойчивость к действию кислот и спирта

Сохраняют жизнеспособность при воздействии различных физических и химических агентов

. В невысохшей мокроте (при определенных условиях) бактерии Коха могут оставаться жизнеспособными до полугода

В высохшей мокроте на различных предметах (мебель, книги, посуда, постельное белье, полотенца, пол, стены и пр.) они могут сохранять свои свойства в течение нескольких месяцев.



Палочка Коха на солнечном свету погибает в течение 1,5 часов. Ультрафиолетовые лучи убивают микобактерии за 2 – 3 минуты.

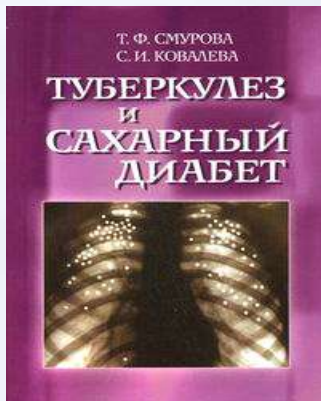
Пути заражения туберкулезом

ВХОДНЫЕ ВОРОТА - пути проникновения инфекции чаще всего – дыхательные пути, куда бактерии в огромном количестве попадают с капельками слизи и мокроты, которые выбрасываются больными при **чихании, разговоре, кашле.**



Факторы, способствующие заболеванию туберкулезом

- Неполюценное питание;
- Алкоголизм;
- Табакокурение;
- Наркомания;
- ВИЧ-инфицированность;
- Наличие сопутствующих заболеваний:
(диабет, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, хронические неспецифические болезни легких).



Основные симптомы туберкулеза

Симптомы общие:

- + + Лихорадка и потливость**
- + + Потеря массы тела**
- + Потеря аппетита**
- + Утомляемость**
- + Частые простуды**

Симптомы дыхательные:

- + + + Кашель**
- + + + Мокрота**
- + + Кровохарканье**
- + Боли в груди**
- + Одышка**

(количество знаков + пропорционально их значимости)

СИМПТОМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА

Длительный кашель
(более трех недель)



Кровохарканье



примесь крови в мокроте



Потеря массы тела



**Сильное потоотделение
(особенно ночью)**



Потеря аппетита





Одышка



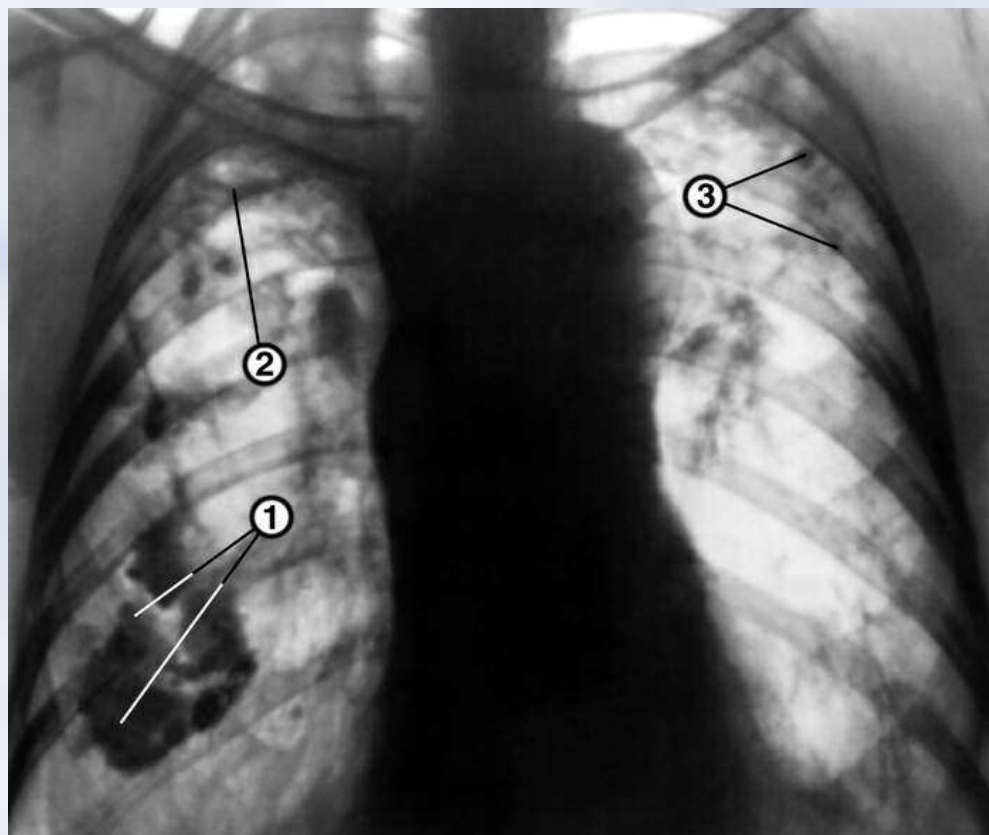
Боли в грудной клетке

Одним из наиболее веских аргументов при диагностике туберкулеза является постоянное нарастание признаков в течение недель или месяцев.

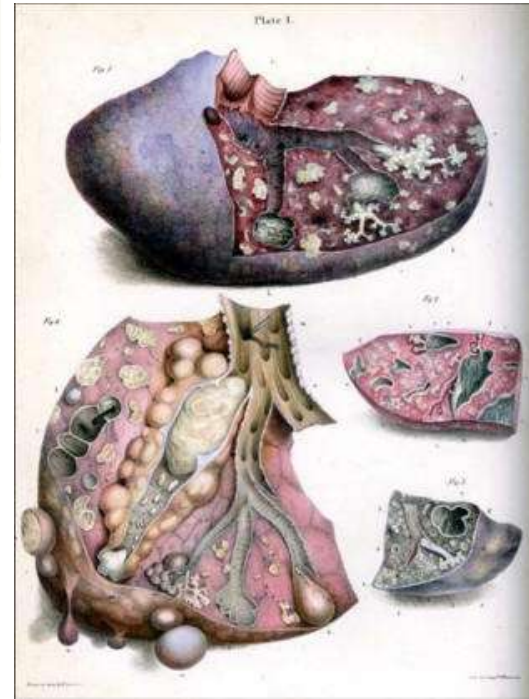
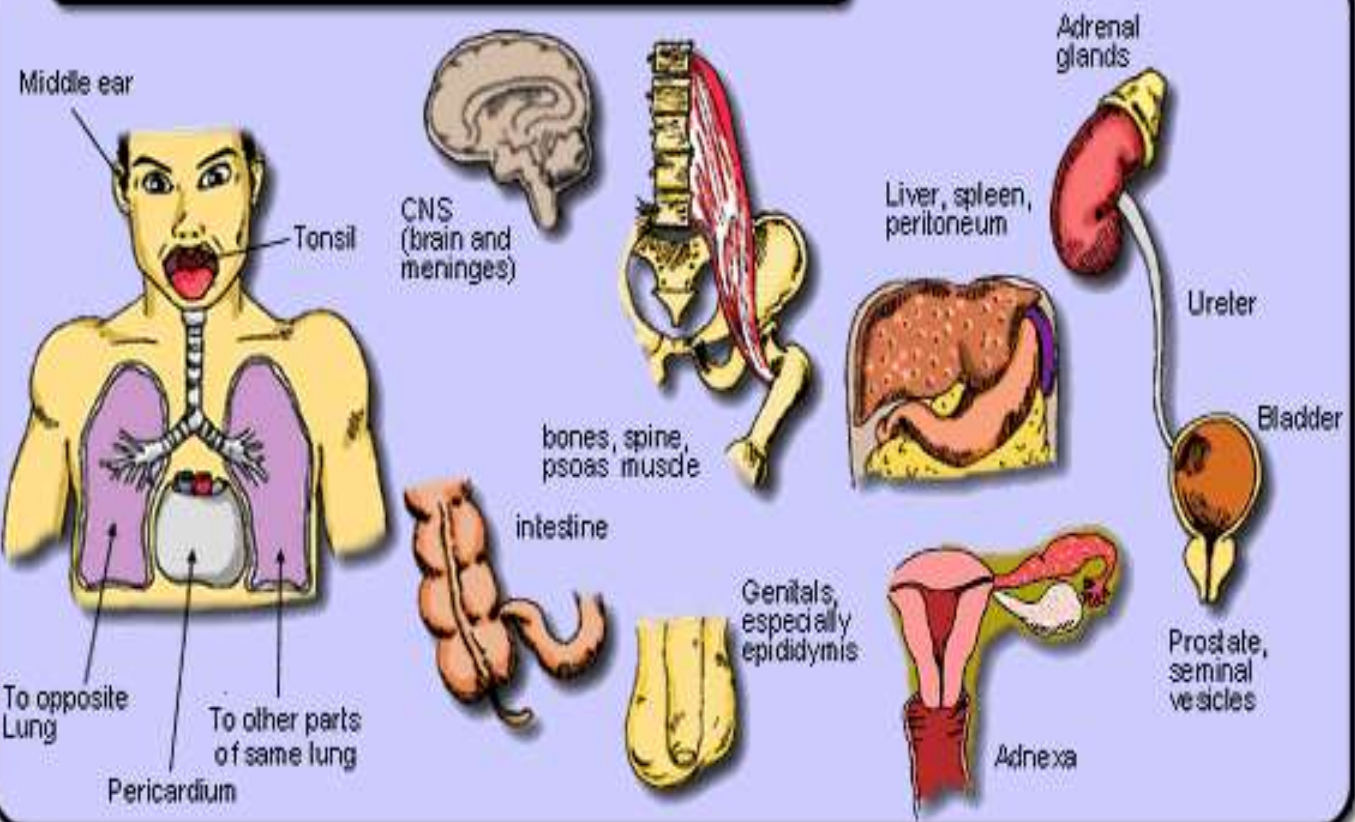
Особенно это относится к общим симптомам: потеря массы тела, аппетита, утомляемость и лихорадка.

Туберкулез легких

Туберкулез легких может протекать самым различным образом: начиная с легких форм, когда больной является практически здоровым и даже сам не подозревает о наличии болезни, и кончая тяжелыми формами (творожистая пневмония, милиарный туберкулез), которые встречаются сейчас достаточно часто.



Tuberculosis Affects Many Parts of the Body



Противотуберкулезные средства

- ▣ Большинство противотуберкулезных препаратов оказывают бактериостатическое, а не бактерицидное действие.
- ▣ Препараты **не оказывают** воздействия на туберкулезные микобактерии, находящиеся в **инкапсулированных очагах казеоза и кавернах с выраженной фиброзной стенкой**, так как казеоз и фиброзная ткань лишены кровеносных сосудов, по которым препараты могли бы проникнуть в очаги поражения.



ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА



I. По происхождению :

A. Антибиотики:

1. *Ансамцины*: rifampicină, rifabutină, rifamicină, rifaximină
2. *Аминогликозиды*: streptomycină, kanamicină, amikacină
3. *Разные*: cicloserina, viomicina, capreomicina

B. Синтетические препараты:

1. *Производные гидразида изоникотиновой кислоты*: isoniazidă, ftivazida, metazida, fenazida
2. *Производные бутанола*: etambutol
3. *Производные пирозинкарбоновой кислоты*: pirazinamida, etionamida
4. *Фторхинолоны*: ofloxacina, ciprofloxacina, etc.
5. *Разные*: acidul aminosalicilic, tioacetazona.



Продолжение



Комбинированные препараты

- **Rifampicina+izoniazida (rimactazid, rifinag)**
- **Rifampicina+izoniazida + piridoxina (rifacomb)**
- **Rifampicina+izoniazida + etambutol (mairin, act 3, etc.)**
- **Rifampicina+izoniazida + pirazinamida (rifacomb plus, macox ZH, zucox, etc.)**
- **Rifampicina+izoniazida + pirazinamida +etambutol (mairin P, zucox 4, act 4, etc.)**
- **Rifampicina+izoniazida + pirazinamida+ etambutol+ piridoxina (repin B6, etc.)**



Препараты активные при атипичных микобактериях

(*M.kansasii*, *M.avium*, *M.chelonae*, *M.scrofulaceum*, *M.fortuitum*, *M.ulcerans*)

1. **макролиды** – *claritromicina*, *azitromicina*
2. **фторхинолоны** - *ofloxacina*, *ciprofloxacina*
3. **тетрациклины** – *minociclina*, *doxiciclina*
4. **карбапенемы** – *imipinem*
5. **аминогликозиды** – *streptomicina*, *tobramicina*, *amikacina*
6. **сульфаниламиды** – *co-trimoxazol*
7. **противотуберкулезные** – *isoniazida*, *etambutol*, *rifampicina*, *rifabutina*



ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

по клиническому применению:

1. БОЛЬШИЕ или препараты выбора (очень активные, хорошая диффузия, умеренные побочные эффекты):

- **Ансамицины:** rifampicină, rifabutină, rifaximină
- **Аминогликозиды:** streptomycină
- **Синтетические препараты:** izoniazidă, pirazinamidă, etambutol
- **Комбинированные препараты:** Rifater, Rifacomb

2. МАЛЫЕ или резервные (активные к микобактериям резистентным к препаратом первого ряда, средняя всасываемость, более токсичные):

- **Антибиотики:** kanamicina, cicloserina, capreomicina, amikacină
- **Синтетические препараты:** etionamidă, acidul aminosalicilic, protionamidă
- **Фторхинолоны:** lomefloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină.



III. По эффективности

Самые эффективные:	Средней эффективности:	Мало эффективные
izoniazidă rifampicină	streptomycină, etambutol, pirazinamidă, ftivazidă, metazidă, opiniiazidă, kanamicină, amikacină, rifabutină, rifamicină, rifaximină, cicloserină, viomicină, capreomicină, ofloxacină, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina	acid aminosalicilic tioacetazonă

**Чаще всего
используемые
в клинике средства**

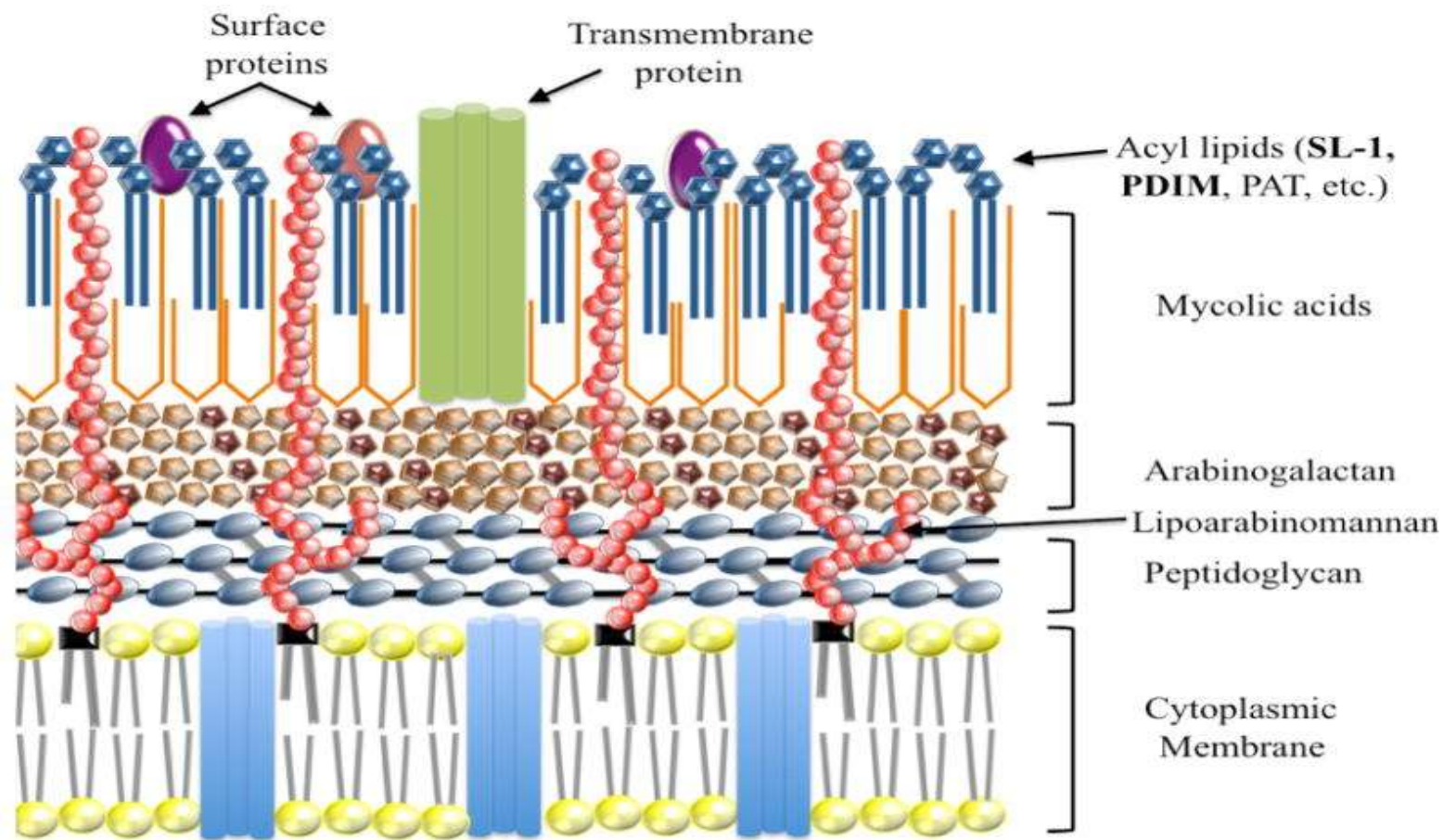
**Изониазид
Пиразинамид
Рифампицин
Стрептомицин
Этамбутол**



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)

Схема стенки микобактерии туберкулеза



Механизмы действия противотуберкулезных

1. Угнетение синтеза миколиевой кислоты в клеточной стенке микобактерии:

izoniazida, ftivazida, fenezida, pirazinamida, etambutol;

2. Нарушение синтеза белков:

a) Образование стабильного комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой:

rifampicina.

b) Связывание субъединиц 30 S рибосом: **aminoglicozidele**

streptomicina, kanamicina.

3. Нарушение синтеза клеточной стенки: **cicloserina**

4. Блокирование ДНК-гиразы și ДНК-топоизомеразы:

lomefloxacina, ofloxacina

5. Ингибирование синтеза фолиевой кислоты путём конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой:

ac. aminosalicilic.

6. Ингибирование синтеза мРНК и метаболизма – **etambutol.**



Cell Wall Synthesis

Isoniazid (1952)

Inhibits cell wall synthesis



Acyl Lipids

Mycolic Acid

Arabinogalactan

Peptidoglycan

Plasma Membrane

Ethambutol (1961)

Inhibits cell wall synthesis



Pyrazinamide (1952)

Exact Target Unclear
Disrupts Plasma Membrane
Disrupts Energy Metabolism



Mycobacterium tuberculosis

ATP

Cell Wall

ATP Synthesis

DNA Coiling, Transcription, and Translation

Rifampin (1966)

Inhibits RNA synthesis



RNA Polymerase

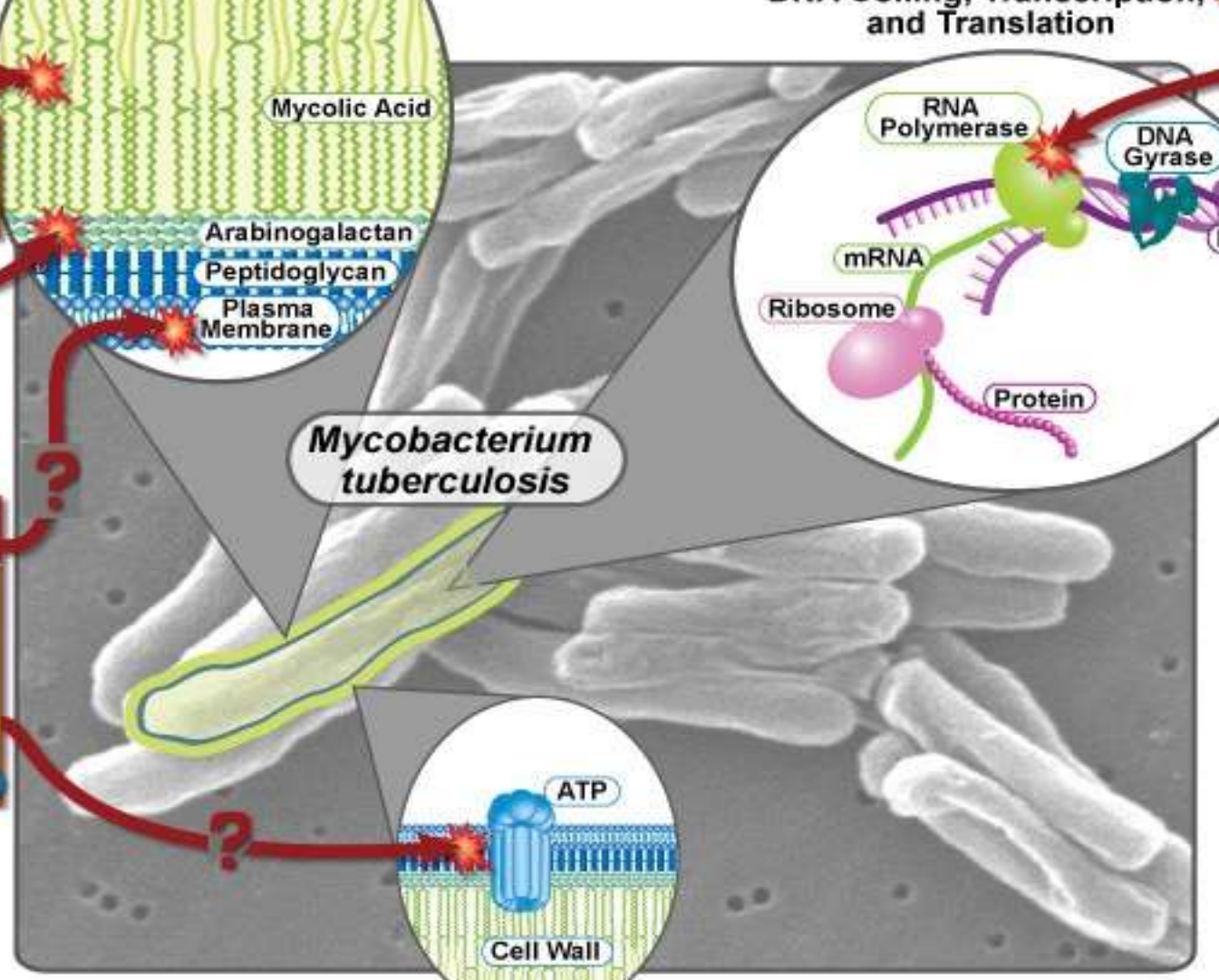
DNA Gyrase

mRNA

Ribosome

Protein

DNA



Cell Wall Synthesis

DNA Coiling, Transcription, and Translation

Isoniazid
Inhibits cell wall synthesis

Rifampin
Inhibits RNA synthesis

Resistant

Resistant

Thioamides
Inhibit cell wall synthesis

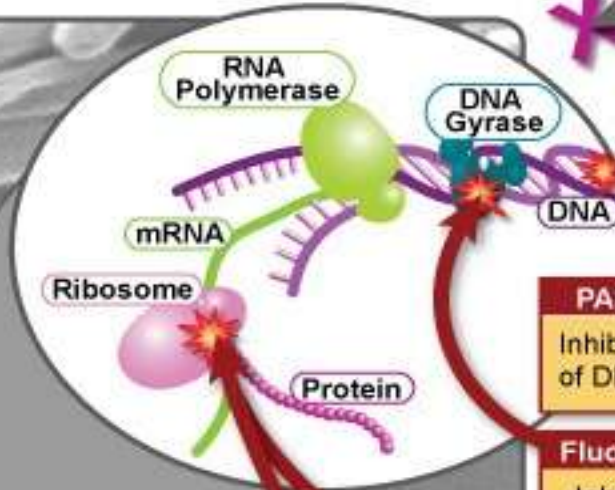
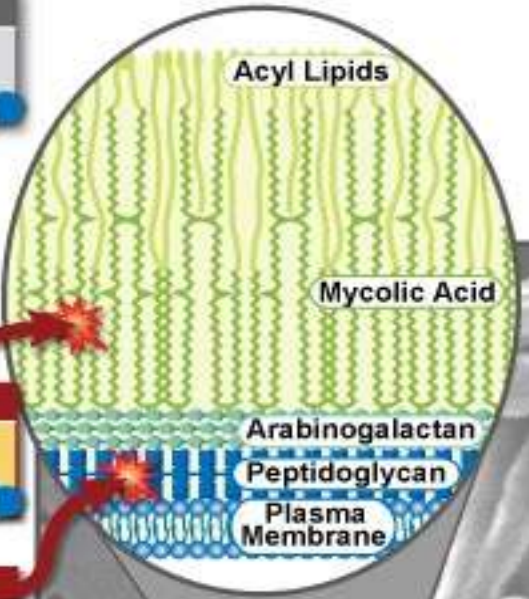
Cycloserine
Inhibits cell wall synthesis

PAS
Inhibits synthesis of DNA precursors

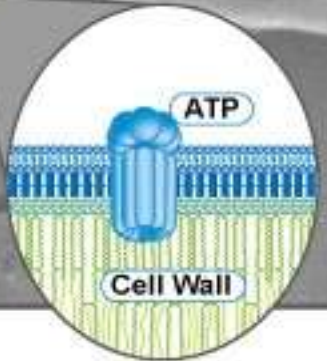
Fluoroquinolones
Inhibit DNA Gyrase

Cyclic Peptides
Inhibit protein synthesis

Aminoglycosides
Inhibit protein synthesis



Mycobacterium tuberculosis

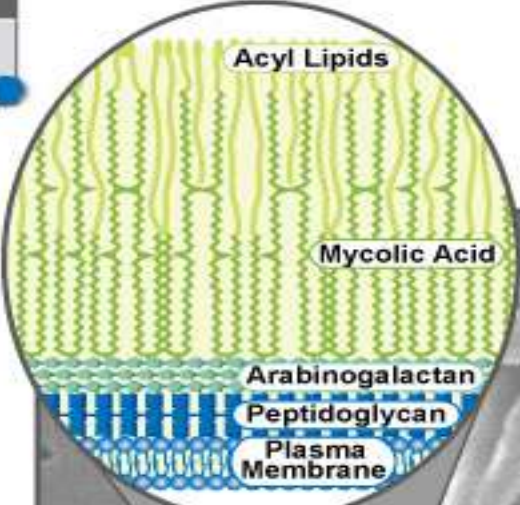


ATP Synthesis

Cell Wall Synthesis

Isoniazid
Inhibits cell wall synthesis

Resistant

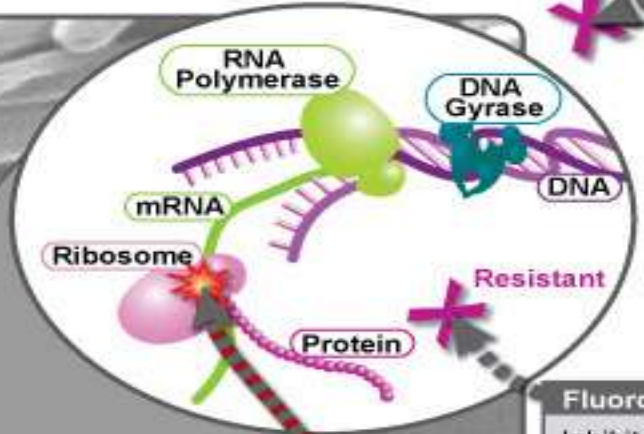


Mycobacterium tuberculosis

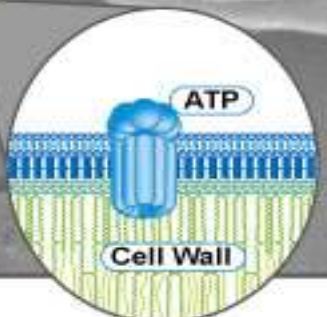
DNA Coiling, Transcription, and Translation

Rifampin
Inhibits RNA synthesis

Resistant



Fluoroquinolones
Inhibits DNA Gyrase



ATP Synthesis

Possibly Effective

- Ethambutol
- Pyrazinamide
- Thioamides
- Cycloserine
- PAS
- Streptomycin

Resistant to at least one of the three

Injectable Second-Line Drugs:
Kanamycin, Capreomycin, Amikacin

Target protein synthesis



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 с 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

Спектр действия: внутриклеточные микобактерии туберкулеза и возбудитель проказы.

Тип действия: туберкулоцидный

Показания: все формы туберкулеза

Побочные эффекты: нейротоксичность на ЦНС - психастения и снижение порога судорожного реагирования (эпилепсия) на уровне периферической нервной системы – полиневриты

Для преодоления нежелательных побочных действий изониазида на нервную систему применяют препараты витаминов В1 и В6.

нарушение функций печени и почек

Противопоказания: эпилепсия; почечная и печеночная недостаточность



Рифампицин



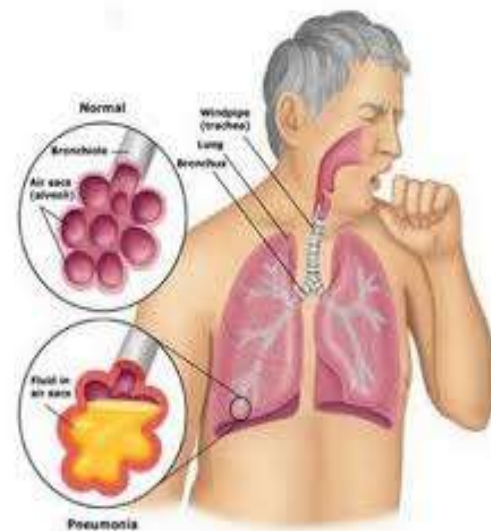
Рифампицин

- 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



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)

TUBERCULOSIS



- 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)
- обратный увеит (поражение сетчатки глаза)





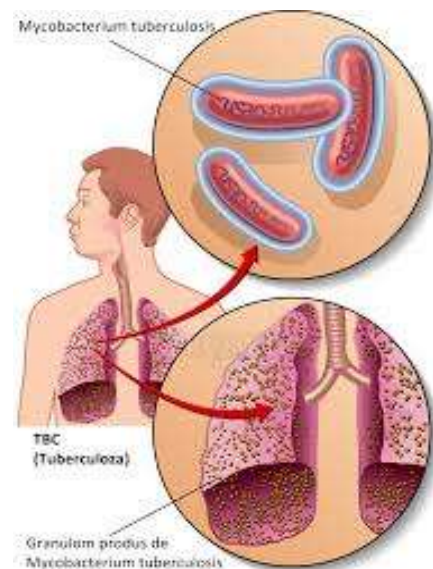
Стрептомицин

- **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**



Побочное действие стрептомицина

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





Этамбутол

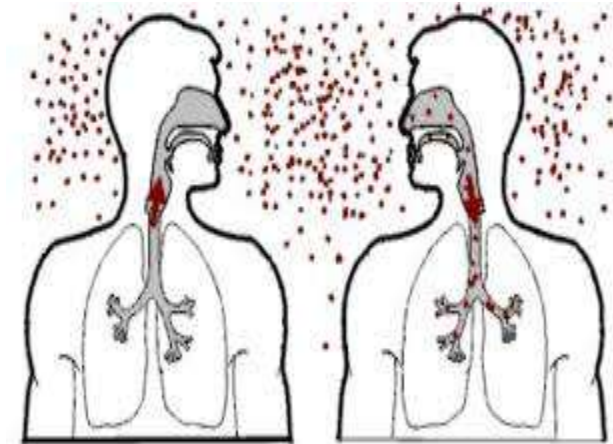


- действует на атипичные микобактерии
- на внутри- и внеклеточные МБТ, которые быстро размножаются
- депонируется в эритроцитах
- проникает во все органы и ткани, в каверны.



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

Побочное действие

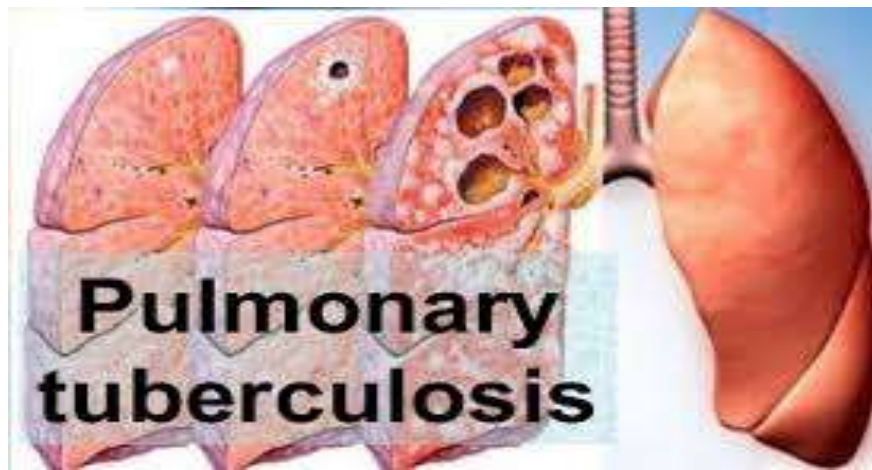
- аллергические реакции
- нарушение функции ЖКТ
- токсические гепатиты
- нейротоксичность
(ЦНС, периферические невриты)
- эндокринологические расстройства
(гинекомастия, меноррагия, импотенция, гипогликемия).





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

- **Особенно при торпидном (вялом) течении туберкулеза, при тяжело доступных и казеозных очагах, в периоде до лечения.**



Побочное действие пиразинамида

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



Циклосерин

Механизм действия: нарушает синтез клеточной стенки за счет структурного сходства с D-аланином, угнетает активность ферментов D-аланинрацемазы и D-аланинсинтетазы → нарушается образование дипептида D-аланил-D-аланина, необходимого для построения клеточной стенки бактерии.

Тип действия: бактерицидный

Показания:

- ▣ 1) туберкулез (назначают внутрь в сочетании с другими противотуберкулезными ср-вами)
- ▣ 2) острые инфекции мочевыводящих путей (нетуберкулезной этиологии)

Побочные эффекты:

- ▣ 1) влияние на ЦНС - психастения, снижение работоспособности, деменция, бред, психоз с суицидальными попытками
- ▣ 2) влияние на периферическую нервную систему - полиневриты (для борьбы с этим используются препараты витаминов В1 и В6)
- ▣ 3) застойная сердечная недостаточность
- ▣ 4) мегалобластическая анемия
- ▣ 5) аллергия

Противопоказания: почечная недостаточность; заболевания ЦНС

Натрия парааминосалицилат (ПАСК)

Механизм действия: конкурентный антагонизм с парааминобензойной кислотой, необходимой для роста и размножения микобактерий туберкулеза

Тип действия: бактериостатический

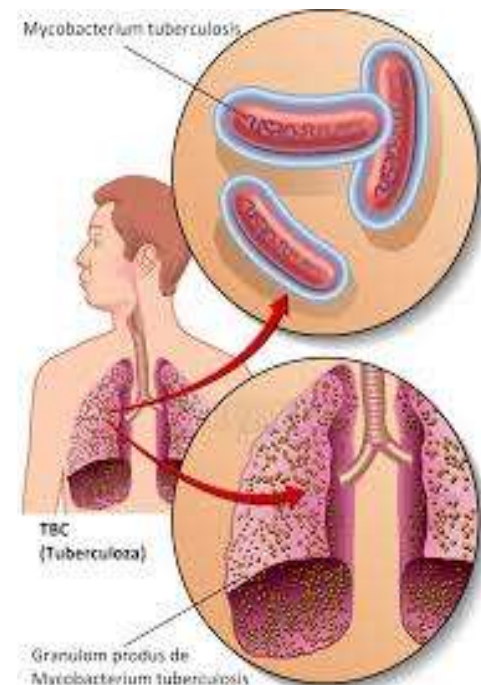
Показания: все формы туберкулеза

Побочные эффекты:

ульцерогенное действие

нарушения функций печени и почек

аллергические реакции



Стандартные режимы противотуберкулезного лечения за методикой ВОЗ

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
выявленный		6
Хронические формы туберкулеза		12

INH + RMP + PZM

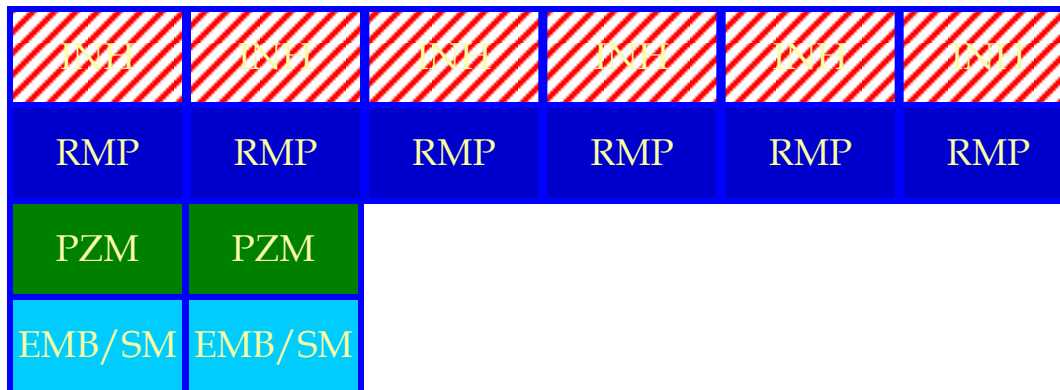
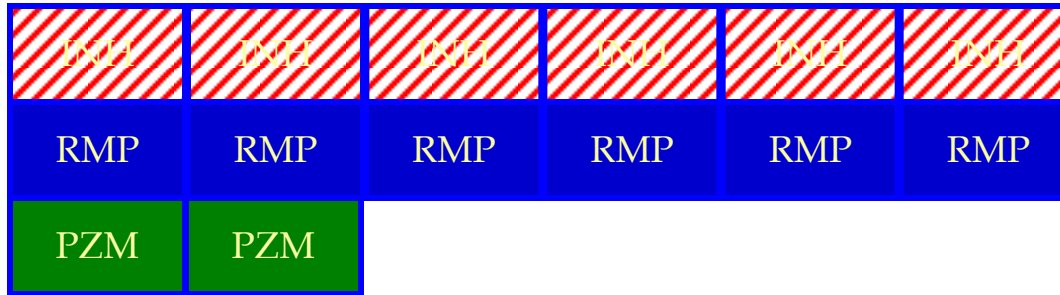
INH	INH	INH	INH	INH	INH	INH	INH	INH
RMP	RMP	RMP	RMP	RMP	RMP	RMP	RMP	RMP



INH	INH	INH	INH	INH	INH
RMP	RMP	RMP	RMP	RMP	RMP
PZM	PZM				

INH	INH	INH
RMP	RMP	RMP

INH + RMP + PZM + EMB/SM



Regimuri terapeutice

Reg	Tipuri de cazuri	Regim terapeutic
1	TBP BAAR+ (caz nou) TBEP severa	<p>INH INH INH INH INH INH</p> <p>RMP RMP RMP RMP RMP RMP</p> <p>PZM PZM</p> <p>EMB/EMB/SM</p>
2	TBP BAAR+ (retratament)	<p>INH INH INH INH INH INH INH INH</p> <p>RMP RMP RMP RMP RMP RMP RMP RMP</p> <p>PZM PZM PZM EMB EMB EMB EMB EMB</p> <p>EMB EMB EMB</p> <p>SM SM</p>
3	TBP BAAR- TPEP nonsevera	<p>INH INH INH INH INH INH</p> <p>RMP RMP RMP RMP RMP RMP</p> <p>PZM PZM</p>
4	TBP BAAR+ cu esecul unui retratament	Individualizat

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 (Изониазид)*
 - ◆ *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	Не проникают
Изониазид	Рифабутин
Рифампицин	Стрептомицин
Этамбутол	ПАСК-Na
Этионамид	
Пиразинамид	
Фторхинолоны	

Rezistență MBT la preparatele antiTB

✚ Rezistența primară

se constată la bolnavii cu TB cazuri noi, care

*în trecut nu au primit în mod sigur un tratament antituberculos

*sau l-au primit nu mai mult de 1 lună.

✚ Rezistența secundară(achiziționată)

apare în procesul tratamentului antiTB,

*de obicei în rezultatul devierilor de la schemele de tratament și

*al greșelilor în utilizarea preparatelor;

*întreruperi în tratament etc.

Rezistența secundară se apreciază după o lună de tratament antiTB la bolnavii cazuri noi sau la bolnavii care au primit tratament anterior(recidive,reactivări).

Tipuri de rezistență la preparatele antiTB

- ✚ **Monorezistența** este definită ca rezistență la un singur preparat antiTB.
- ✚ **Polirezistența** este definită ca rezistență la 2 sau mai multe preparate antiTB (**excluzând** combinația **INH+RNP**).
- ✚ **Multirezistența –MDR** este un tip specific de rezistență la INH+RNP, cu sau fără rezistență la alte preparate antiTB.



Intradermoreactia (IDR) la tuberculina

Rezultate

- **Pozitiva** (infecție tuberculoasă)
 - ≥ 10 mm
 - ≥ 5 mm la cei infectați HIV
- **Negativa** (absența infecției tuberculoase)
 - < 10 mm
 - < 5 mm la infectați HIV

Rezultate false

- **Fals pozitive**
 - Vaccinare BCG
 - Contact cu micobacterii atipice
- **Fals negative**
 - Erori de tehnica
 - Sarcoidoza activa, boli hematologice maligne, infectii virale acute (oreion), vaccinari antivirale cu virus viu, infectia HIV
 - Tratamente imunosupresoare de durata (inclusiv corticoterapia)
 - Faza initiala a infectiei tuberculoase



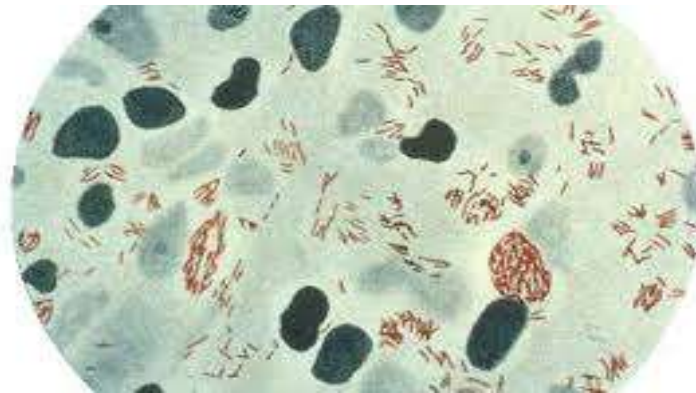
ЛЕПРА



Лепра – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией лепры. Характеризуется длительным инкубационным периодом, торпидным, затяжным течением с периодическим обострением (лепрозные реакции). Болезнь представляет собой системный процесс с поражением кожи, слизистых оболочек, нервно-эндокринной системы и внутренних органов.

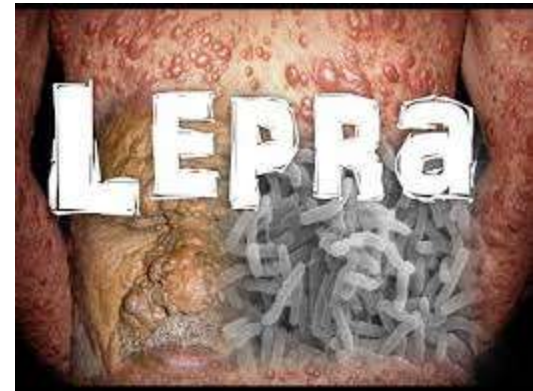
Этиология:

- **Возбудитель лепры человека – микобактерия Гансена – Нейссера (Mycobacterium leprae), облигатный внутриклеточный паразит, проявляющий выраженный тропизм к коже, периферическим нервам и мышечной ткани, хотя встречается и в других органах и тканях.**



Эпидемиология:

- Инкубационный период составляет несколько лет.
- Носительство проказы в эндемических районах широко распространено, заболевают лишь 10-20% инфицированных, заболеваемость связана с выраженностью специфического клеточного иммунитета, с снижением иммунитета тяжесть заболевания нарастает (трансформации)



ЛЕЧЕНИЕ

Принципы лечения:

- элиминация возбудителя;
- профилактика лечения реактивных состояний;
- профилактика и лечение неврологических осложнений;
- обучение больного правилам поведения при отсутствии чувствительности кожи;
- социальная адаптация.



ПРОТИВОЛЕПРОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты I Линии

1. **Сульфоны** – *dapsona* (*diaminodifenilsulfona* - DDS), *solasulfon*, *diucifona*.
2. **Феназины** – *clofazimina* (*lampren*).
3. **Ансамицины** - *rifampicina*.

Препараты II Линии

1. **Фторхинолоны** - *ofloxacina*, *refloxacina*.
2. **Тетрациклины** – *minociclina*.
3. **Макролиды** – *claritromicina*, *azitromicina*.



MDT (DDS, R și Clofazimina) – Лечение длительное - 2 года.

Механизмы действия противолепрозных средств

1. Ингибирование синтеза фолиевой кислоты: **Дапсон**
2. Ингибирование ДНК путем связывания с ним:
Клофазимин
3. Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот путем связывания РНК полимеразы: **Рифампицин**
4. Ингибирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV: **Фторхинолоны**
5. Ингибирование синтеза белков : **Макролиды, тетрациклины.**



acid p-aminobenzoic + Pteridine

Sulfonii

Pteridine
sintetaza

Dihydropteroic acid

Dihydrofolat
e synthetase

Dihydrofolic
acid

Trimethoprim

Dihydrofolat
e reductase

Tetrahydrofolic acid

Thymidin
e

Purines

Methionin
e

ПРОФИЛАКТИКА:

- Состоит в раннем выявлении, рациональном лечении больных лепрой, обследовании групп населения в эндемических очагах, превентивном лечении лиц, находившихся в тесном контакте с больным лепрой. Диспансерное наблюдение не менее 5 лет в редких случаях на протяжении всей жизни.



Противоспирохетовые

(а-сифилитические, а-luetice)

Сифилис: патология, вызванная бледной трепонемой, открытой в 1905. размножается путем деления каждые 30-33 ore.



Определение :

Противоспирохетовые это препараты, способные оказывать бактерицидное или бактериостатическое действие на бледную трепонему для последующего лечения сифилиса. Основные препараты при лечении сифилиса: бензинпенициллины (как короткого, так и длительного действия).

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОСПИРОХЕТОВЫХ

1. Пенициллины :

a. Короткого действия:

- Benzilpenicilina de Na
- Benzilpenicilina de K

b. Длительного действия:

- Procain benzilpenicilina
- Benzatil benzilpenicilina (Retarpen, Bicilina I)
- Biciline

2. Препараты висмута:

- Biochinol
- Bismoverol (Pentabismol)

3. Препараты, содержащие иод:

- Iodură de potasiu
- Iodură de sodiu

Benzilpenicilinele. Produc efect treponemocid rapid și pronunțat.

Mec. de acțiune (benzatinbenzilpenicilina).

Constă în inhibiția peptidoglicansintetazei, stoparea sintezei de peptidoglican și liza bacteriilor aflate în faza de creștere. Dezvoltarea rezistenței la treponema nu a fost semnalată.

Farmacocinetica:

Are acțiune retard datorită insolubilității. În locul injectării se hidrolizează și eliberează lent benzilpenicilina. După o administrare intramusculară a 300000 UI concentrația activă a benzilpenicilinei în sânge se menține 4-5 zile. Cu dublarea dozei se dublează și durata de acțiune a preparatului. $T_{1/2}$ depășește 24 ore.

Indicații:

- În toate stadiile sifilisului
- Gonoree
- Antraxul
- Infecții streptococice și stafilococice

Reacții adverse:

- Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie;
- Nefropatii
- Neuropatii
- Reacții alergice și anafilactice
- Aritmii cardiace și stop cardiac
- NB! În hipersensibilitate la aceste preparate, se pot înlocui cu:
- Tetraciclină;
- Eritromicină
- Azitromicină
- Ceftriaxon.

Preparatele de bismut.

Biiochinol

Mec. de acțiune:

Inhibă enzimele tiolice necesare pentru existența spirochetelor și au efect treponemostatic.

Farmacocinetica:

- Efectul se dezvoltă lent
- Din TGI nu se absoarbe
- Se administrează i/m
- Se excretă aproape exclusiv cu urina, mici cantități prin intestin și sudorație.

Indicații: în toate formele de sifilis.

Reacții adverse:

- Lizereu brun (lizereu bismutic) pe marginea gingiei îndeosebi la nivelul dinților cariati.
- Gingivită
- Stomatită
- Hepatită, icter (mai rar).
- Cefalee
- Polineurite
- Colită, diaree
- Dermatită
- Leziuni renale

Preparate de iod

În stadii avansate ale bolii (în cazul afectării SNC, organele interne, oase), pentru a mari viteza de rezorbție a gomelor sifilitice se indică legăturile de iod.

Iodura de potasiu

Mec. de acțiune: constă în denaturarea proteinelor microbiene. În combinație cu macrolidele (alcool) are acțiune fină și îndelungată/

Farmacocinatica:

Aplicarea pentru uz extern

Indicații:

- Dezinfecția pielii
- Ulcere trofice
- Otită purulentă
- Tonzilită cronică

Reacții adverse:

- Iritarea pielii
- Efect cauterizant



**Спасибо большое за
внимание!**

