

Capitolul XXI. ANTITUBERCULOASELE

Tuberculoza rămâne încă o mare problemă a medicinei actuale în pofida multitudinii de remedii medicamentoase folosite.

Agentul patogen al tuberculozei: *Mycobacterium tuberculosis* (deși există și alte tulpini de *Mycobacterii* care pot genera maladia), capătă rapid rezistență la antibiotice, necesitând asocieri de mai multe medicamente. Acest aspect este cu atât mai important cu cât tratamentul durează de la 6 luni până la 2 ani.

O altă problemă legată de terapia bolii o reprezintă faptul că germenii incluși în macrofagi pot supraviețui, menținându-și capacitatea de infectare. În acest caz este necesar atacul atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor aflați intracelular, fapt uneori destul de dificil.

Medicația antituberculoasă poate fi divizată în:

- A. Antituberculoase majore** (cele mai eficiente): isoniazida, rifampicina, ftivazidul, saluzidul, saluzidul solubil;
- B. Antituberculoase de releu** (mai puțin eficiente): etambutolul, streptomina, pirazinamida, etionamida, acidul para-aminosalicilic (PAS), protionamida;
- C. Antituberculoase de alternativă** (de rezervă): cicloserina, kanamicina, tioacetazon (Tibon^R), lomefloxacina (Maxacvin^R).

Antituberculoasele majore

Isoniazida reprezintă principalul agent antituberculos folosit. Are efect tuberculostatic asupra germenilor aflați în stare de repaus și efect tuberculicid pentru cei în faza de diviziune. Acționează atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofagi.

Mecanismul de acțiune este puțin cunoscut. Se consideră că el constă în blocarea sintezei acidului micolic, constituent de bază al peretelui bacterian. Acesta este caracteristic bacilului Koch, ceea ce ar putea motiva specificitatea substanței pentru agentul tuberculos. Rezistența în monoterapie se instalează destul de repede, prin selectarea și ulterior multiplicarea de mutanți deja (nativ) rezistenți (circa unul la 10 bacili).

Se absoarbe cvasitotal după administrare orală, atingând un maxim plasmatic la 1-2 ore după administrare. $T_{1/2}$ este de circa 3 ore. Are o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR.

O calitate deosebită este capacitatea de a pătrunde și în cazeum, acționând și la acest nivel.

Se utilizează în toate tipurile de tuberculoză ca medicament de primă elecție (evident în asocieri cu alte antituberculoase).

Efectele adverse sunt frecvente, dar rareori severe: rush, erupții cutanate, artralгии și mult mai rar eozinofilie, trombocitopenie, icter sau neutropenie. Un fenomen destul de des întâlnit, în terapia cu isoniazidă, cu urmări uneori grave, este neurotoxicitatea, condiționată de afectarea stratului de mielină, cu apariția nevritei optice, dar și cu afectarea SNC (ataxie, confuzie, stupor și chiar comă).

Rifampicina este un antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei* cu un spectru antibacterian larg. Bacilul tuberculos este deosebit de sensibil față de acest antibiotic, având efect bactericid. Este utilizată, de asemenea, în infecții cu stafilococ, enterobacteriacee (*E.coli*, *Proteus*, *Piocianic*, *Klebsiella* etc.), gonococ, mai ales în cazuri cu germeni plurirezistenți.

Rifampicina se leagă de subunitatea β a ARN-polimerazei bacteriene ADN-dependente, împiedicând inițierea procesului de transcripție. Blochează și *revers-transcriptaza* (ADN-polimeraza ARN-dependantă), prezentă la retrovirusuri.

Rezistența se instalează rapid când se administrează ca terapie unică. Se absoarbe bine intestinal și deține o bună penetrabilitate în țesuturi.

Reacțiile adverse sunt, în general, minore: greață, vărsături, oboseală, dureri ale extremităților. Mai rar, poate induce trombocitopenie, eozinofilie, hemoglobinurie. Deprimă imunitatea de tip celular, interferând cu reacțiile de hipersensibilitate întârziată. Este contraindicată la gravide, pentru că traversează placenta.

Colorează în roșu urina, materiile fecale, lacrimile, saliva, transpirația, dovadă a excelenței sale penetrabilități în tesuturile și umorile organismului.

Rifampicina are capacitatea de inductor enzimatic, fiind capabilă să crească viteza de metabolizare a unor medicamente: tonicardice, verapamil, corticoizi, anticoagulante orale etc.

Isoniazida scade viteza de metabolizare a acestora (prin inhibiție enzimatică), reducând dozele administrate.

Antituberculoase de releu

Pe lângă antituberculoasele “**majore**”, sau de “*first hand*”, o serie de medicamente, cu o eficiență mai redusă, pot fi utilizate în infecții cu tulpini plurirezistente sau în prezenta efectelor adverse sau a contraindicațiilor medicamentelor din prima clasă.

Pirazianamida se aseamănă structural cu isoniazida. Acționează doar în mediu ușor acid, deci numai asupra germenilor incluși în macrofagi. Bacilii liberi sunt puțin afectați. Preparatul acționează și asupra germenilor cu multiplicare lentă.

Efectul este de tip bacteriostatic, dar potențează foarte mult acțiunea isoniazidei, efectul devenind bactericid.

Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut.

Rezistența se instalează rapid când se administrează ca monoterapie. Se absoarbe bine digestiv, cu o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR.

Efectele adverse sunt în special de natură hepatică, cu icter și creșterea transaminazelor; leziunile histologice apar mult mai târziu. Mai poate provoca hiperuricemie (prin blocarea eliminării renale de urați), artralgie, anorexie, greață și vomă, disurie etc.

Etambutolul. Substanța este activă strict asupra diferitelor tulpini de *Mycobacterii*, celelalte bacterii fiind, practic, total rezistente. Efectul este de tip tuberculostatic, atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofagi.

Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, presupunându-se că medicamentul blochează includerea acidului micolic în peretele bacterian.

Rezistența apare rapid, când este administrat singur. Se absoarbe bine digestiv și are o bună penetrabilitate în țesuturile și lichidele organismului. Se elimină renal, în cea mai mare parte nemetabolizat.

Streptomicina este un aminoglicozid (vezi: *Antibiotice aminoglicozide*), utilizat astăzi aproape exclusiv ca antituberculos.

Mecanismul de acțiune constă în inhibiția sintezelor proteice bacilare, cu efect de tip bactericid.

Rezistența se instalează rapid când este administrată ca monoterapie. Este posibilă și o selectare a unor germeni nativi rezistenți la streptomicină. Penetreză greu membranele biologice, inclusiv membrana macrofagilor, acționând aproape exclusiv asupra germenilor liberi.

Efectele adverse sunt cele ale antibioticelor aminoglicozide.

Acidul para-aminosalicilic (PAS) are o selectivitate deosebită pentru bacilul tuberculos, celelalte bacterii rămânând insensibile.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea **dihidropteroat-sintetazei**, deci stopează formarea acidului dihidrofolinic. Prezintă interes faptul că și sulfanilamidele antibacteriene blochează aceeași enzimă, dar sunt total ineficiente în cazul bacilului Koch. Rezistența se instalează rapid. Eficacitatea ca antituberculos este redusă, dar potențează marcat acțiunea și scade frecvența apariției rezistenței la alte antituberculoase.

Acționează atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofagi, efectul fiind de tip tuberculostatic.

Se absoarbe bine digestiv și se elimină, în cea mai mare parte prin urină, sub formă acetilată. Penetrabilitatea în țesuturi este moderată.

Generează frecvent tulburări digestive și, mai rar, tulburări hematologice, cu leucopenie, agranulocitoză, eozinofilie.

Etionamida este asemănătoare structural cu isoniazida, eficacitatea ei fiind mai mică. Are efect de tip tuberculostatic. Poate fi utilizată în infecții cu tulpini rezistente la isoniazidă.

Mecanismul de acțiune al substanței este necunoscut. Se absoarbe bine digestiv, deținând și o penetrabilitate suficientă în țesuturi, inclusiv în LCR și chiar în cazeum.

La asociere cu isoniazida, inhibă (prin competiție) acetilarea acesteia, ceea ce permite reducerea dozelor, efectele adverse fiind minime.

Reacțiile secundare sunt frecvente: anorexie, vărsături, hipotensiune, afectare nervoasă (parestezii, cefalee, tremor, diplopie, tulburări olfactive) etc.

Antituberculoase de alternativă

Se cunosc câteva medicamente cu efect antituberculos, care din cauza reacțiilor adverse severe sunt utilizate doar în cazuri de infecții cu germeni polirezistenți sau în infecții cu *Mycobacterii atipice*. De menționat, că este total contraindicată asocierea a două substanțe din această clasă, toxicitatea fiind mult prea ridicată.

Cicloserina este un antibiotic cu spectru larg, produs de *Streptomyces orchidaceus*, care blochează formarea peretelui bacterian. Rezistența se instalează destul de rapid. Cicloserina acționează eficient asupra bacilului Koch, E.coli, stafilococului și chlamidiilor. Fiind inactivată de pH-ul acid, nu are efect asupra bacililor tuberculoși incluși în macrofagi. Se absoarbe bine digestiv și are o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR. Se elimină renal, în mare parte nemetabolizată. Este utilizată, în general, în cazuri de infecție cu germeni plurirezistenți.

Reacțiile adverse constau mai ales în neurotoxicitate: cefalee, tremor, reacții paranoide, confuzie, hiperreflexie etc. (cicloserina fiind strict interzisă la cei cu anamneză epileptică).

Kanamicina este un antibiotic aminoglicozid (vezi: *Antibiotice aminoglicozide*), care poate fi utilizată ca alternativă la streptomycină, în cazurile de rezistență la aceasta.

Actualmente în calitate de substanțe antituberculoase de importanță vitală se folosesc și unele preparate din grupa fluorchinolonelor (ciprofloxacina, ofloxacina și lomefloxacina). Ultimele sunt recomandate pacienților la care chimioterapia s-a dovedit a fi ineficientă în legătură cu dezvoltarea rezistenței micobacteriilor sau când alte preparate nu sunt tolerate de bolnavi.