

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

СЕВЕРО-КАВКАЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ

С.Х. Байрамуков

С.М. Ижаева

# **ФТИЗИАТРИЯ**

Методические указания к самостоятельной работе для студентов 5 курса специальности 31.05.02 «Педиатрия» и студентов 6 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело»

Черкесск  
2022

УДК 616-002.5  
ББК 55.4  
Б18

Рассмотрено на заседании кафедры внутренних болезней медицинского института СКГА.

Протокол № 8/22 от 29.08.2022 г.

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом СКГА.

Протокол №24 от 26.09.2022 г.

**Рецензенты:** Б.А.Хапаев. – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней медицинского института СКГА.

**Б18 Байрамуков, С.Х.** Фтизиатрия: методические указания к самостоятельной работе для студентов 5 курса специальности 31.05.02 «Педиатрия» и студентов 6 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело» / С.Х.Байрамуков, С.М.Ижаева.– Черкесск: БИЦ СКГА, 2022г. – 128стр.

Методические указания к самостоятельной работе по дисциплине «Фтизиатрия». Даны вопросы и задания для самостоятельного изучения, тестовые задания для итогового контроля, вопросы к зачету по дисциплине и критерии оценки знаний при ответе на вопросы. Приведен список рекомендуемой литературы и интернет-ресурсов. Предназначено для студентов 5 курса специальности 31.05.02 «Педиатрия» и 6 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело»

**УДК 616-002.5**  
**ББК 55.4**

© Байрамуков С.Х., Ижаева С.М., 2022  
© ФГБОУ ВО СКГА, 2022

## Методические указания к самостоятельной работе

Студенты 6 курса, обучающиеся по специальности «Лечебное дело», и студенты 5 курса, обучающиеся по специальности «Педиатрия», при подготовке к аудиторному занятию должны выполнить самостоятельную внеаудиторную (домашнюю) работу по теме занятия:

- 1) проработать материал по приведенным вопросам для самостоятельного изучения;
- 2) выполнить прилагаемые задания для самостоятельного выполнения;

В целях контроля усвоения знаний необходимо ответить на вопросы тестов для итогового контроля и проверить правильность ответов.

В ходе самостоятельной работы необходимо использовать основную и дополнительную литературу, а также интернет-ресурсы, список которых приведен в пособии.

При подготовке к экзамену необходимо ознакомиться с приведенными вопросами к экзамену по фтизиатрии, а также с критериями оценки знаний при ответе на вопросы.

## Оглавление

Список сокращений	5
Предисловие	6
1. Противотуберкулезная химиотерапия	7
1.1. Исторический очерк;	7
1.2. Режимы противотуберкулезной химиотерапии;	9
1.3. Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций;	13
1.4. Фармакология противотуберкулезных препаратов;	24
2. Патогенетическое лечение	102
3. Задачи для самоконтроля	115
4. Тесты для самоконтроля	122
5. Список литературы	126

## Список сокращений

ВЛТ – внелегочный туберкулез  
КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы  
ЛУ – лекарственная устойчивость  
ЛЧ – лекарственная чувствительность  
МБТ – микобактерии туберкулеза  
МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость  
МЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ  
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии  
пре-ШЛУ - пред-широкая лекарственная устойчивость  
ПТП – противотуберкулезный препарат  
ПТХТ – противотуберкулезная химиотерапия  
ТБ – туберкулез  
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость  
ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

## Предисловие

Туберкулез (от лат. Tuberculum – бугорок) – инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое микобактериями туберкулезного комплекса (МБТК) и характеризующееся развитием в тканях ответного специфического воспаления с формированием туберкулезных гранулём, заболевание имеет склонность к хроническому рецидивирующему течению.

Туберкулез (ТБ) социально-значимое заболевание, что обусловлено достаточно высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности от данного заболевания, его значительными социально-экономическими последствиями для общества.

Туберкулез – одна из ведущих причин заболеваемости людей, которая входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире и чаще других инфекционных возбудителей (включая ВИЧ/СПИД) становится причиной смерти.

В 2021 году в мире заболели ТБ 10 млн. людей, а 1,5 млн. умерли от ТБ.

В 2021 году впервые с 2000 года Россия не вошла в список стран с высоким бременем туберкулеза и была признана ВОЗ мировым лидером в борьбе с этим социально опасным заболеванием. Смертность от ТБ в РФ в 2021 году составила 4,6 на 100 тыс., а заболеваемость составила 32 случая на 100 тыс. населения.

Туберкулезом может заразиться каждый, но болезнь поражает преимущественно взрослых людей и встречается чаще среди мужчин, чем среди женщин. Треть населения планеты уже инфицированы МБТК.

Заболевшие туберкулезом люди часто оказываются в уязвимом положении и сталкиваются с маргинализацией, стигматизацией и дискриминацией.

Туберкулез излечим и предотвратим. Примерно 85% пациентов с туберкулезом можно успешно вылечить благодаря противотуберкулезной химиотерапии (ПТХТ), лечение также позволяет предупредить дальнейшее распространение инфекции

Единственным этиологическим методом лечения туберкулеза является противотуберкулезная химиотерапия.

В методическом пособии изложены принципы современного медикаментозного лечения туберкулеза у взрослых согласно рекомендациям Российского общества фтизиатров. Особое внимание уделено фармакологии противотуберкулезных препаратов и их взаимодействию с другими лекарственными средствами.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов лечебных, педиатрических факультетов медицинского института.

## Медикаментозное лечение туберкулеза у взрослых.

### *1. Противотуберкулезная химиотерапия.*

*Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза вне зависимости от локализации инфекционного процесса и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект).*

#### *1.1. Исторический очерк*

Туберкулез заболевание давно знакомое человечеству. По разным данным первое заражение человека туберкулезом произошло от 9000 до 5000 лет назад.

Для облечения состояния больных туберкулезом применялись различные методы и средства, характер которых определялся не только состоянием медицины и смежных наук, но и доминирующими в обществе в тот период идеологическими воззрениями.

До середины 20 века была доступна только симптоматическая терапия туберкулеза. Доктора и их предшественники боролись с лихорадкой, кашлем, ночными потами и бессонницей, но не могли воздействовать на причину этих симптомов.

Древнегреческий врач Гиппократ (460-377г до н.э.) предписывал больным рациональное питание, в особенности молоко, длительное пребывание на воздухе, долгие прогулки.

Древнеримский врач Гален (129-216гг) так же рекомендовал лечить чахотку прогулками на свежем воздухе, молоком и морскими путешествиями.

В древнем Китае доктора применяли в качестве лекарств оленью кровь, свиные легкие, известь и специи, а в Индии их коллеги в это же время рекомендовали усиленное питание, а при лихорадке – смесь молока, алкоголя, специй и чеснока.

В средние века больным туберкулезом назначались препараты, в которых содержались: золото, серебро, медь, свинец, ртуть, сера, мышьяк, фосфор, стрихнин, белладонна и опий. Больных лечили отварами трав, хаульмугровым маслом, рыбьим жиром, собачьим салом, молоком ослиц, различными смолами и бальзамическими веществами.

Не удалось выяснить первоисточник популярного, но ложного представления, которое до сих пор разделяют некоторые больные о том, что собаки не болеют туберкулезом, а значит, их мясо и жир лечит туберкулез. Другие больные рассказывают о том, что лечит туберкулез волчатина, что так же очевидно неверно.

Работы Галена и Гиппократа о нарушении жидкостного баланса в организме человека, как о причине заболеваний легли в основу популярного метода лечения «флеботомии», то есть кровопускания. Так официальная наука допускала лечение кашля и лихорадки кровопусканием вплоть до 19

века. Безусловно, кровопотеря несколько снижала интенсивность лихорадки, но на прогноз заболевания эта процедура влияла отрицательно.

Практиковались и более радикальные методы лечения: так как причиной кровохарканья считались нарывы в легких, то некоторые целители создавали искусственную язву между ребрами, считая, что через язву на коже удастся очистить нарыв легкого. Очистить нарыв в легких можно было и путем громкого крика или смеха, или же больной мог проехаться в телеге по колдобинам или больного можно было положить поперек крупа лошади и проскакать галопом, чтобы внутренний нарыв вскрылся от механического сотрясения легких.

Внимание уделялось распорядку дня больного: пациентам предлагали либо читать комедии, либо переписывать ноты. Нельзя было допускать волнение ума или души. А тело укрепляли верховой ездой, прогулками в тысячу шагов, обтиранием холодной водой или наоборот врачи вынуждали пациентов длительно занимать вынужденное бездвижное положение тела, считая, что покой поспособствует исцелению.

Диета пациента была строго регламентирована, следовало отказаться от спиртного и любой еды с выраженным вкусом и запахом. Рацион составляли бульоны из цыплят и дичи, отварной рис, печеные несладкие плоды и парное молоко, в идеале – ослиное, кобылье или козье, иногда с добавлением варенья или порошка из раковых клешней.

В середине XIX века в России туберкулез пытались победить кумысолечением. Показаны были также минеральные воды, белый хлеб и нежирная рыба.

Одним из решающих условий выздоровления считался правильный воздух.

Врачи рекомендовали больным спать на свежем воздухе или чаще проветривать помещение. Другие врачи напротив пользу видели в «атмосфере, напитанной испражнениями животных», которые выталкивали из организма заразное начало. Поэтому чахоточных клали спать в коровниках и водили гулять на унавоженные поля.

Если пациент не умирал от отравления солями металлов или от кровопотери, то диета и уход способствовали излечению примерно трети больных.

Эффективное лечение больных туберкулёзом стало реальностью только с середины XX века, когда появились антибактериальные противотуберкулёзные препараты.

***19 октября 1943 года американский почвовед одесского происхождения Зельман Яковлевич Ваксман вместе с учеником Альбертом Шатцом выделили стрептомицин, так началась эпоха антибиотикотерапии туберкулеза.***

К новому антибиотику сразу проявили интерес, в том числе ветеринар Уильям Фелдмен и терапевт Корвин Хиншоу, из клиники Мейо США. Фелдмен заведовал в Мейо разведением подопытных животных. Они проводили опыты на морских свинках и других подопытных животных, которым сначала кололи культуру МБТ, а затем после начала заболевания стрептомицин, после получения положительных результатов они решились

дать стрептомицин маленькой девочке с туберкулезным менингитом. А 20 ноября 1944 года взяли за умиравшую от лёгочного туберкулеза 21-летнюю девушку Патрисию Томас, лежавшую в клиническом санатории, к апрелю 45-го девушка выздоровела.

Первой в СССР больной спасённой от туберкулеза стрептомицином была 9 летняя Нина, она была пациенткой педиатрического института в Москве.

Поиск антибиотиков против туберкулеза продолжался и в тот самый октябрь 43-го, когда Шатц получил стрептомицин, в шведском городе Мальмё химик Карл-Густав Росдаль синтезировал парааминосалициловую кислоту (ПАСК).

Это оказалось очень кстати, ведь уже начали появляться первые больные туберкулезом, вызванным устойчивыми штаммами МБТ. Сам Уильям Фелдмен заразился от больного стрептомицин устойчивой палочкой, доктора стали лечить уже комбинацией стрептомицин + ПАСК и в случае Фелдмена добились успеха. Но не всем так повезло, так от туберкулеза вызванного стрептомицин устойчивым штаммом умер в это же время Джордж Оруэлл.

### ***Годы получения противотуберкулезных препаратов (ПТП)***

- Стрептомицин (Waksman, 1943г.)
- ПАСК (Rosdal, Lemann 1944)
- Тиосемикарбазоны (тибон) (Domagk, 1946)
- Изониазид (Fox et al., 1952) и его производные
- Этионамид (Lieberman et al., 1952), протионамид
- Циклосерин (Kurosawa, 1952)
- Канамицин (Umezawa, 1952), флоримицин
- Пиразинамид (MacKanness et al., 1953)
- Капреомицин (Herr et al., 1959)
- Этамбутол (Thomas et al., 1961)
- Рифампицин (Maggi et al., 1965)
- Фторхинолоны (Gillespie et al., 1990)

### **1.2. Режимы противотуберкулезной химиотерапии (ПТХТ).**

***Режим химиотерапии*** – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибиотиков, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения.

Режимы химиотерапии претерпевали изменения и пересмотры, в этом методическом пособии отражены режимы терапии согласно клиническим рекомендациям «туберкулез у взрослых» от Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров в 2022 года».

### ***В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии.***

Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: при лекарственной чувствительности возбудителя (режим лекарственно-чувствительного туберкулеза), при устойчивости возбудителя к изониазиду, в том числе полирезистентности (режим изониазид-резистентного

туберкулеза), при устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам (режим МЛУ ТБ), при устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (режим пре-ШЛУ ТБ), при устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду (режим ШЛУ ТБ)

При отсутствии индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя назначение химиотерапии проводится на основании результатов оценки риска туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Из данных анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), ранее применяемые препараты, приверженность к лечению, результаты ТЛЧ, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом с бактериовыделением. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к группе риска МЛУ ТБ.

#### ***Химиотерапия проводится в 2 фазы:***

1. фаза интенсивной терапии - направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах; может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции;

2. фаза продолжения лечения – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма.

#### ***Лекарственные препараты, применяемые при химиотерапии туберкулеза, подразделяют на:***

1. Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные, препараты для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями): изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин;

2. Противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ): бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, деламанид, канамицин, амикацин, капреомицин, имипенем + циластатин, меропенем, циклосерин, теризидон, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат.

При этом приоритетными препаратами для включения в схемы терапии являются бедаквилин, линезолид, лекарственные препараты группы фторхинолонов, а также циклосерин или теризидон.

**ВОЗ рекомендует деление препаратов для лечения туберкулеза с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину на 3 группы в зависимости от соотношения их пользы и вреда:**

- Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний;

- Группа В: циклосерин или теризидон

- Группа С: в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В.

Препараты в группе С отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда. К группе С относятся: этамбутол, деламамид, пипразинамид, имипенем + циластатин, меропенем, амикацин, стрептомицин, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота.

Настоятельно рекомендуется начинать химиотерапию туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза для улучшения результатов лечения.

**Назначение режима химиотерапии на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя:**

Режим	Результат определения лекарственной устойчивости возбудителя	
	Установлена/предполагается устойчивость возбудителя	Установлена/предполагается чувствительность возбудителя
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	нет	H R
Изониазид-резистентного туберкулеза	H и/или другие препараты, кроме R	R
МЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H	Lfx и Mfx и Sfx
Пре-ШЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx	Lzd и Bq
ШЛУ-туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx и Lzd или Bq	Индивидуально на основании данных ТЛЧ

H-изониазид, R – рифампицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Bq – бедаквилин, Lzd – линезолид.

**Стандартные режимы противотуберкулезной химиотерапии:**

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	2-3 H R/Rb Z E[S]	4 <sup>1</sup> H R / 4H R/Rpt Z/5 <sup>2</sup> H R/Rpt Z <sup>5</sup> 12 <sup>3</sup> H R/Rb/ 12 H R/Rb Z <sup>5</sup> 6 <sup>4</sup> H R/Rb/Rpt Z <sup>5</sup>
Изониазид-резистентного туберкулеза	3 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/Am/Cm][Pto/Eto]	3-9 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/ Am/Cm][Pto/Eto]
МЛУ туберкулеза	8 Lfx/Mfx/Sfx Bq Lzd Cs/Trd + 1 препарат [Dlm] [E] [Z] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	12-18 Lfx/Mfx/Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
Пре-ШЛУ туберкулеза	8 Bq Lzd Lfx (1,0)/Mfx/Sfx Cs/Trd + 2 препарата [Dlm] [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lzd Lfx (1,0)/Mfx Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
ШЛУ-туберкулеза	8 Bq или Lzd Cs/Trd Dlm + 2 препарата [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Cs/Trd + 2 препарата [Lzd] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]

Bq назначается на 6 месяцев Dlm назначается на 6 месяцев

H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Rpt – рифампентин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Km – канамицин, Am – Амикацин, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – Моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Bq – бедаквилин, Lzd – линезолид, Dlm – деламамид, Imp – имипенем+циластатин, Mp – меропенем, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Tpp – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

**Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых:**

Препарат	Суточные дозы			Доза мг/кг
	33–50 кг	51–70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)	
Изониазид	300 мг	300–600 мг	600 мг	5-10
Рифампицин	450 мг	450–600 мг	600 мг	10
Пиразинамид	1000–1500 мг	1500–2000 мг	2000–2500 мг	25-30
Этамбутол	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг	20-25
Стрептомицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг	15-20
Канамицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг	15-20
Амикацин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг	15-20
Капреомицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг	15-20
Левофлоксацин	750 мг	750–1000 мг	1000 мг	15-20
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг	-
Офлоксацин	800 мг	800 мг	800–1000 мг	-
Спарфлоксацин	200 мг	200 мг	200мг	-

Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750–1000 мг	15-20
Циклосерин	500 мг	500-750 мг	750-1000 мг	10-20
Теризидон	600 мг	600-900 мг	900 мг	10-20
Аминосалициловая к-та (ПАСК)	8 г	8г	8-12 г	150-200
Бедаквилин	400 мг ежедневно первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю			-
Деламанид	200мг ежедневно			-
Линезолид	600 мг	600 мг	600-1200 мг	-
Амоксициллин + клавуланат	3000мг	3000 мг	3000 мг	-
Имипенем+циластатин	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов	-
Меропенем	мг каждые 8 часов	мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов	-
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон)	400-600мг	600- 800мг	800-1200 мг	10-15

### 1.3. Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии:

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения побочной реакции
Канамицин (К), Амикацин (Am)	Ототоксичность  Вестибуло-токсичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения Оценка жалоб на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, выявление нистагма	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса

	Нефро-токсичность	Оценка симптомов олигурии, жажды, отеков, сонливости, тошноты	Общий анализ мочи ежемесячно, уровень креатинина и мочевины крови, расчет клиренса креатинина, К <sup>+</sup> , Mg <sup>++</sup> , Са <sup>++</sup> ежемесячно; у пациентов группы риска (старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
Капреомицин (См)	Нарушения состава электролитов (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмия)	Оценка жалоб на общую слабость, сонливость, сердцебиение, аритмию, парестезии лица и конечностей, мышечные спазмы, слабость в ногах, полиурию, психоэмоциональную неуравновешенность	Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно; внеплановый контроль при рвоте и диарее, выявлении изменений на ЭКГ (удлинении интервала QTc)	Диета, обогащенная калием, кальцием, магнием (при отсутствии противопоказаний)
	Нефро-токсичность	Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Общий анализ мочи ежемесячно, уровень креатинина и мочевины крови, расчет клиренса креатинина, К <sup>+</sup> , Mg <sup>++</sup> , Са <sup>++</sup> ежемесячно; у пациентов группы риска (старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Ототоксичность	Жалобы на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса

Левифлоксацин (Lfx), Моксифлоксацин (Mfx), Спарфлоксацин (Sfx)	Удлинение интервала QTc. нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) ежемесячно Контроль уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации на ЭКГ	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ
	Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий	Не требуются	Избегать совместного приема с преднизолоном
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов при частой диарее, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C.difficile</i> при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
	Фото-сенсibilизация	Оценка состояния кожных покровов, выявление гиперемии, изъязвления открытых участков кожи	Не требуются	Исключить длительное пребывание на солнце, в солнечные дни применять защитный крем (SPF 30-50)
	Нарушение углеводного обмена	Оценка симптомов дисгликемии (повышение/резкое снижение аппетита, гипергидроз, дрожь, нервозность, спутанность сознания)	Контроль уровня глюкозы крови не реже 1 раза в месяц, у пациентов с сахарным диабетом не реже 1 раза в неделю	Коррекция нарушений при их выявлении

	Нейротоксические реакции	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, слабость, нарушения сна, возбуждение, парестезии, судороги	Не требуются; При выявлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, тиреотропного гормона (ТТГ) (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дозы Lfx, Sfx с учетом функции почек Избегать совместного применения с НПВП, теофиллином у пациентов старше 60 лет, с патологией нервной системы, судорожным синдромом в анамнезе
Пиразинамид (Z)	Гиперурикемия, артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов артрита	Контроль уровня мочевой кислоты крови не реже 1 раза в месяц, при хронической болезни почек – 1 раз в 2 недели в течение первого месяца интенсивной фазы, далее не реже 1 раза в месяц Внеплановый контроль уровня мочевой кислоты и креатинина крови при появлении клинических симптомов (артралгий, артрита)	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при отсутствии противопоказаний); диета.
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени Гепатопротекторы при наличии факторов риска гепатита

Этамбутол (Е)	Неврит зрительного нерва	Оценка жалоб на снижение зрения, появление скотом и сужение полей зрения, болезненность при движении глаза, нарушение цветоощущения	Консультация врача-офтальмолога с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза, коррекция дозы препарата с учетом функции почек, тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
Циклосерин (Cs), Теризидон (Trd)	Периферическая нейропатия	Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах; оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются. При появлении клинических симптомов – контроль уровня креатинина, электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дозы с учетом веса и функции почек Избегать совместного приема с имепенемом/циклостатином
	Психоз	Выявление бреда, галлюцинаций, резкого нарушения поведения пациента При появлении симптомов – консультация психиатра	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и глюкозы крови; по показаниям – анализ мочи на этанол/психоактивные вещества	
	Судороги	Оценка симптомов судорог с потерей сознания или без таковой	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и глюкозы крови, консультация невролога, электроэнцефалография по показаниям	
	Депрессия	Выявление жалоб на подавленное настроение, астению, потерю интереса, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита в течение двух недель и более	Не требуются При появлении симптомов – контроль ТТГ (по показаниям), консультация психотерапевта, психиатра	

Аминосалициловая кислота (PAS)	Тошнота и рвота	Выявление жалоб на тошноту и рвоту	Не требуются	Использование гранулированных форм, назначение низкой стартовой дозы с постепенным наращиванием в течение 1-2 недель, прием через 1 ч после приема других препаратов, с легким перекусом, на ночь Лечение заболеваний ЖКТ
	Диарея Гастрит	Контроль частоты и характера стула Контроль жалоб на боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	При появлении клинических симптомов –внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте, диарее), по показаниям – ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	
Протионамид (Pto), Этионамид (Eto)	Тошнота и рвота Гастрит	Выявление жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов –внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Дробный прием (тремя отдельными дозами), прием на ночь, с легким перекусом Лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ

	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Бедаквилин (Bq)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуется При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Прием препарата во время еды, с легким перекусом или ночью
	Артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах	Не требуются	
	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) через 2, 4, 8, 12, 24 недели (еженедельно при удлинении QTc > 450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии бедаквилитом) Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении)	Коррекция уровня электролитов. Избегать одновременного приема с удлиняющими интервал QTc, у пациентов старше 65 лет, с аритмией и обмороками в анамнезе, тяжелой ИБС, удлинением интервала QTc, сердечной недостаточностью, гипокалиемией, гипотиреозом

	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
Линезолид (Lzd)	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)	Выявление слабости, утомляемости, геморрагического синдрома, лихорадки	Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц (еженедельно при миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме препаратов с миелосупрессивным эффектом), а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	Пиридоксин 50-100 мг/сут При миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме других препаратов с миелосупрессивным действием – применять дозу Lzd менее 600 мг/сут
	Периферическая нейропатия	Выявление жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах, оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза
	Оптическая нейропатия	Контроль жалоб на изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения	Консультация офтальмолога с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза; тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом

	Серотониновый синдром	Выявление симптомов психического возбуждения, тремора, гиперрефлексии, непроизвольных сокращений мышц, атаксии, нистагма, диареи, ощущения жара (минимум 3 симптома)	Не требуются	Избегать приема продуктов с высоким содержанием тирамина, совместного приема Lzd с серотонинергическими препаратами (амитриптилин, СИОЗС)
	Тошнота, рвота	Контроль жалоб на тошноту, рвоту	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов, кислотно-щелочного состояния и лактата крови (при повторной рвоте, риск лактат-ацидоза)	
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются	Пробиотики
Деламанид D1m	Удлинение интервала QTc. нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) ежемесячно Контроль уровня альбумина, калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации на ЭКГ	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ
	Боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Прием препарата во время еды
	Головная боль, головокружение	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость, выявление нистагма, контроль артериального давления	Не требуется. При появлении симптомов – внеплановый контроль уровня альбумина, калия, магния крови	
	Гипокалиемия	Оценка жалоб, оценка симптомов аритмии	Контроль уровня калия сыворотки крови ежемесячно	Коррекция нарушений при их выявлении
	Гипоальбумемия	Связана с повышенным риском	Контроль уровня альбумина	Коррекция нарушений при

		продления интервала QTc		их выявлении
Тиоуреид оимино- тилпиридиния перхлорат (Трр)	Головокружение, сонливость	Контроль жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются	
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 2 месяца	
	Тошнота и рвота	Контроль жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости
	Аллергические реакции (транзиторная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка выше 38°C)	Контроль жалоб, состояния кожных покровов и температуры тела	Оценка уровня эозинофилов при плановом ежемесячном контроле клинического анализа крови	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с нарушением функции печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
Амоксициллин + клавулановая кислота (Амх)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек

	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C.difficile</i> водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
Имипенем + циластатин (Imp), меропенем (Mr)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов –внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препаратов начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C.difficile</i> при водянистой диарее 4 раза в сутки и более,	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
			повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	

**Необходимо помнить, что:**

некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать;

если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;

большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;

т.к. пациенты получают комбинацию лекарственных препаратов, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию;

неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;

во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

#### 1.4. Фармакология противотуберкулезных препаратов.

Противотуберкулезные препараты первого ряда (основные, препараты для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями): изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин.

##### **Изониазид (Isoniazid) – Н**

Активное вещество: изониазид (isoniazid)

Лекарственная форма

Изониазид Таблетки 150мг и 300 мг.

Таблетки белого или белого с кремовым оттенком цвета плоскоцилиндрической формы, с риской и фаской (для обеих дозировок).

Изониазид раствор для инъекций 10%. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг/5 мл – стеклянные ампулы.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

##### Фармакологическое действие

Изониазид – гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) является изониазид.

Он обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (превосходит стрептомицин). В отличие от стрептомицина воздействует и на внутриклеточно расположенные микобактерии туберкулеза. Оказывает угнетающее влияние на возбудителя проказы. Другие микроорганизмы к изониазиду нечувствительны.

На микобактерии туберкулеза изониазид оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие, механизм которого до сих пор не выяснен.

Имеются данные, что изониазид угнетает синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза.

С этим связывают и высокую избирательность действия изониазида на микобактерии, так как в тканях макроорганизма, а также у других микроорганизмов миколовых кислот нет. Не исключено, что определенное значение имеет ингибирование синтеза нуклеиновых кислот. Устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду развивается значительно медленнее, чем к стрептомицину и рифампицину.

##### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. При приеме с пищей всасывание и биодоступность снижаются. Широко распределяется во всех тканях и жидкостях организма, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Связывание с белками плазмы очень низкое (0-10%). Vd – 0.57-0.76 л/кг. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой, небольшое количество – с калом.

##### Показания для назначения

Лечение и профилактика всех форм туберкулеза, вызванных чувствительной к изониазиду M. tuberculosis, в составе комбинированной терапии.

### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Изониазид применяют внутрь, в/м, в/в, в каверну. Дозы, метод и схему применения, длительность лечения изониазидом устанавливают индивидуально, в зависимости от характера и тяжести заболевания, скорости ацетилирования и переносимости.

### *Побочное действие*

Со стороны системы кроветворения: частота неизвестна – эозинофилия, угнетение костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сидеробластная анемия, гемолитическая или мегалобластная анемия, пиридоксин-дефицитная анемия, коагулопатия, апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – экзантема (в т.ч. угревидная, особенно у молодых пациентов), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, лихорадка, астма, миалгия и артралгия, анафилактические реакции, анафилактический шок, системная красная волчанка, волчаночноподобный синдром, лимфаденопатия.

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – гиперфункция коры надпочечников (синдром Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами/гинекомастией у мужчин) – данные явления преимущественно обратимые.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипогликемия; частота неизвестна – гипергликемия, метаболический ацидоз, пеллагра (дефицит никотиновой кислоты).

Со стороны психики: частота неизвестна – психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, кататонические или параноидные), эйфория.

Со стороны нервной системы: часто – периферическая полинейропатия с парестезией, сенсорные нарушения, головная боль, головокружение; частота неизвестна – судороги, сонливость, летаргия, гиперрефлексия.

Со стороны органа зрения: редко – атрофия зрительного нерва; частота неизвестна – неврит зрительного нерва, диплопия, косоглазие.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – глухота, шум в ушах, вертиго (у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – аритмия, васкулит, повышение или снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальное заболевание легких.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота; частота неизвестна – панкреатит, сухость во рту.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто – гепатит; частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечный тремор; частота неизвестна – ревматический синдром, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – гломерулонефрит (в основном, обратимый), дизурия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко – токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к изониазиду; лекарственный гепатит и/или другие тяжелые побочные реакции, развившиеся на фоне предшествующего лечения изониазидом; заболевания печени в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; детский возраст до 3 лет (для приема внутрь).

С осторожностью: алкоголизм, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, почечная недостаточность, судорожные припадки, возраст старше 35 лет, длительный прием других потенциально гепатотоксических лекарственных средств, отмена терапии изониазидом в анамнезе, периферическая невропатия, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз, сахарный диабет, истощение, психические заболевания в анамнезе, "медленные ацетиляторы", женский пол, беременность (для парентерального применения).

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Изониазид проникает через плаценту. При беременности следует применять только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Изониазид проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

#### Применение при нарушениях функции печени

Применение изониазида противопоказано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, при заболеваниях печени в стадии обострения.

С осторожностью назначают пациентам с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести, необходим строгий мониторинг печеночных ферментов.

### Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью применяют у пациентов с почечной недостаточностью.

### Применение у детей

Изониазид противопоказан для приема внутрь у детей в возрасте до 3 лет.

### Применение у пожилых пациентов

С осторожностью следует применять у пожилых пациентов.

### Особые указания

Во избежание быстрого развития устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* изониазид применяют в комбинации с другими противотуберкулезными средствами.

В некоторых случаях во время лечения изониазидом развивается фатальный лекарственный гепатит, который может возникнуть даже после нескольких месяцев окончания применения. Риск повышается с возрастом (наибольшая частота в возрастной группе 35-64 лет), особенно при ежедневном употреблении этанола. Поэтому у всех пациентов ежемесячно необходимо контролировать функцию печени, лицам старше 35 лет функцию печени дополнительно исследуют перед началом лечения. При повышении активности АЛТ, АСТ в 4 и более раз или повышении концентрации билирубина в крови лечение изониазидом следует отменить.

Для уменьшения побочных эффектов одновременно с изониазидом назначают пиридоксин (внутри или в/м), или глутаминовую кислоту (внутри), или тиамин (в/м).

Следует учитывать, что изониазид метаболизируется в печени путем ацетилирования до неактивных метаболитов. Степень ацетилирования детерминирована генетическими факторами. В связи с неодинаковой степенью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию активного вещества в крови и моче. У пациентов, у которых наблюдается быстрая инактивация, изониазид применяют в более высоких дозах.

Во время лечения изониазидом следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности MAO и DAO и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре. Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением ионов меди могут быть ложно-положительными; на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет. Одновременное употребление алкоголя способствует усилению гепатотоксических реакций.

Пациенты, имеющие непереносимость этионамида, пипразинамида, никотиновой кислоты или других сходных по химической структуре веществ, могут иметь непереносимость в отношении изониазида.

Лабораторные показатели АЛТ и АСТ, концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений.

После инъекции пациенту необходимо соблюдать постельный режим в течение 1-1.5 ч.

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

В период лечения пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, в связи с возможностью развития побочных реакций со стороны нервной системы.

Лекарственное взаимодействие

Изониазид ингибирует изоферменты CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 и CYP3A системы цитохрома P450 печени, что может привести к замедлению выведения лекарственных препаратов, метаболизирующихся этими ферментами.

У "медленных ацетиляторов" и у пациентов, одновременно получающих аминосалициловую кислоту, тканевые концентрации изониазида могут быть увеличены и повышена частота побочных эффектов.

Преднизолон может существенно снижать концентрацию изониазида в плазме крови. Антацидные лекарственные препараты (особенно алюминийсодержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с предшествующими заболеваниями печени.

Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови, усиливая его побочные действия, такие как сонливость и атаксия, снижает эффективность пероральных комбинированных контрацептивных лекарственных средств, глипизида, толбутамида, толазамида, тиамин; подавляет выведение триазолама; снижает содержание ионов цинка в крови. Изониазид усиливает действие производных кумарина, индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теofilлина, поскольку снижает их метаболизм.

Изониазид повышает концентрацию вальпроевой кислоты в крови (необходим контроль концентрации вальпроевой кислоты: может потребоваться коррекция режима дозирования).

При комбинировании изониазида с парацетамолом возрастает гепато- и нефро-токсичности.

Изониазид снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Сочетание изониазида с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

С осторожностью следует комбинировать изониазид с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными препаратами из-за опасности усиления побочного эффекта.

Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

**Рифампицин (Rifampicin) – R**

Активное вещество: рифампицин (rifampicin)

Лекарственные формы

– Рифампицин Капсулы 150 мг, 300мг, 450мг, 600мг.

Капсулы твердые желатиновые, размера №1, с оранжево-красной крышечкой и корпусом, содержащие порошок красно-коричневого цвета.

– Рифампицин

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы или смеси пористой массы и порошка кирпичного или коричнево-красного цвета, допускается мраморность окраски 150 мг - стеклянные ампулы

Клинико-фармакологическая группа:

Антибиотик группы рифамицина. Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик-рифамицин

Фармакологическое действие

Рифамицин является антибиотиком, продуцируемым *Streptomyces mediterranei*.

Он представляет собой сложную макроциклическую структуру. К этой же группе относится полусинтетический препарат рифампицин.

Оба соединения оказывают выраженное действие на микобактерии туберкулеза и лепры, а также на грамположительные бактерии. Механизм противомикробного действия антибиотиков группы рифамицина связан, по-видимому, с угнетением синтеза РНК (очевидно, за счет ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы).

В отношении микобактерий туберкулезного комплекса рифампицин оказывает бактериостатическое, а в больших концентрациях бактерицидное действие.

Активен в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. полирезистентные), *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp., а также в отношении некоторых грамотрицательных бактерий: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*.

Активен в отношении *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*, *Chlamydia trachomatis*.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезными средствами (за исключением остальных рифамицинов) не отмечено.

### Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Распределяется в большинстве тканей и жидкостях организма. Проникает через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы высокое (89%). Метаболизируется в печени. T<sub>1/2</sub> составляет 3-5 ч. Выводится с желчью, калом и мочой.

### Показания для назначения

Туберкулез (в т.ч. туберкулезный менингит) в составе комбинированной терапии. MAC-инфекция. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к рифампицину возбудителями (в т.ч. остеомиелит, пневмония, пиелонефрит, лепра; менингококковое носительство).

### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

При приеме внутрь взрослым и детям – 10 мг/кг 1 раз/сут или по 15 мг/кг 2-3 раза в неделю. Принимают натощак, длительность лечения устанавливают индивидуально.

В/в взрослым – по 600 мг 1 раз/сут или по 10 мг/кг 2-3 раза в неделю, детям – 10-20 мг/кг 1 раз/сут или 2-3 раза в неделю.

Возможно введение в патологический очаг (путем ингаляций, внутримышечного введения, а также введения в очаг кожного поражения) по 125-250 мг.

Максимальные дозы: при приеме внутрь для взрослых суточная доза – 1.2 г, для детей 600 мг, при в/в введении для взрослых и детей - 600 мг.

### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита; повышение уровня печеночных трансаминаз, билирубина в плазме крови, псевдомембранозный колит, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, гриппоподобный синдром.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, эозинофилия, лейкопения, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: головная боль, атаксия, нарушение зрения.

Со стороны мочевыделительной системы: некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны эндокринной системы: нарушение менструального цикла.

Прочие: красно-коричневое окрашивание мочи, кала, слюны, мокроты, пота, слез.

### Противопоказания к применению

Желтуха, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к рифампицину или другим рифамицинам.

### Применение при беременности и кормлении грудью

При необходимости применения рифампицина при беременности следует оценить предполагаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

Следует иметь в виду, что применение рифампицина в последние недели беременности повышает риск развития кровотечений у новорожденных и матерей в послеродовом периоде.

Рифампицин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

### Применение при нарушениях функции печени

Противопоказан при желтухе, недавно перенесенном (менее 1 года) инфекционном гепатите.

### Применение у детей

У новорожденных и недоношенных детей рифампицин применяют только в случаях крайней необходимости.

### Особые указания

С осторожностью применяют при заболеваниях печени, истощении. При лечении нетуберкулезных инфекций возможно быстрое развитие резистентности микроорганизмов; этот процесс можно предупредить, если комбинировать рифампицин с другими химиотерапевтическими средствами. При ежедневном приеме рифампицина его переносимость лучше, чем при интермиттирующем лечении. Если необходимо возобновить лечение рифампицином после перерыва, то следует начинать с дозы 75 мг/сут, постепенно повышая ее на 75 мг/сут до достижения желаемой дозы. При этом следует контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС.

При длительном применении рифампицина показан систематический контроль картины крови и функции печени; нельзя использовать пробу с нагрузкой бромсульфалеином, поскольку рифампицин конкурентно угнетает его выведение.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (гидросиликат алюминия), следует назначать не ранее чем через 4 ч после приема рифампицина.

У новорожденных и недоношенных детей рифампицин применяют только в случаях крайней необходимости.

### Лекарственное взаимодействие

Вследствие индукции микросомальных ферментов печени (изоферментов CYP2C9, CYP3A4) рифампицин ускоряет метаболизм теофиллина, пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, верапамила, фенитоина, хинидина, ГКС, хлорамфеникола, противогрибковых препаратов, что приводит к снижению их концентраций в плазме крови и соответственно к уменьшению их действия.

### Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте.

### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

**У рифамбутина, рифампина и рифапентина схожая фармакокинетика, антибактериальные спектры и побочные эффекты с рифампицином.**

### **Пиразиnamид (Pyrazinamide) –Z**

Активное вещество: пиразиnamид (pyrazinamide)

Лекарственная форма

Пиразиnamид Таблетки 500 мг

Таблетки круглые, плоские, белого цвета, с риской с одной стороны.

Вспомогательные вещества: крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, натрия крахмала гликолат, тальк очищенный.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

### Фармакологическое действие

Пиразиnamид – амид пиризинкарбоновой кислоты.

Обладает высокой туберкулостатической активностью. Оказывает слабое бактерицидное действие на *M.tuberculosis*, но выраженное «стерилизующее» действие, особенно внутри макрофагов и в очагах свежего воспаления. Механизм его действия до конца не выяснен. Предполагают, что пиразиnamид пролекарство: под действием фермента пиразиnamидазы, которую продуцируют *M.tuberculosis*, пиразиnamид расщепляется до пиразиновой и 5-гидроксипиразиновой кислот, активных форм препарата, действующих внутри бактериальной клетки и нарушающие синтез бактериальной АТФ.

### Фармакокинетика

После приема внутрь пиразиnamид быстро абсорбируется из ЖКТ. Стах в плазме крови достигается через 2 ч и составляет около 35 мкг/мл при дозе 1.5 г и 66 мкг/мл при дозе 2 г. Пиразиnamид широко распределяется в тканях и жидких средах организма, проникает через ГЭБ.

Метаболизируется преимущественно в печени путем гидролиза с образованием пиразиновой кислоты – основного метаболита, который постепенно гидроксилируется до 5-гидроксипиразиновой кислоты. T<sub>1/2</sub> из плазмы крови составляет около 9-10 ч.

Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации. Около 70% обнаруживается в моче в течение 24 ч главным образом в виде метаболитов и 4-14% – в виде неизменного вещества.

### Показания для применения

Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие

используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Внутрь взрослым и детям – 15-25 мг/кг 1 раз/сут или по 50-70 мг/кг 2-3 раза в неделю.

Максимальные дозы: для взрослых и детей суточная доза составляет 2 г при приеме 1 раз/сут, 3 г при приеме 3 раза в неделю, 4 г при приеме 2 раза в неделю.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, артралгия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры; редко – фотосенсибилизация.

#### Противопоказания к применению

Нарушения функции печени, повышенная чувствительность к пипразинамиду.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения пипразинамида при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось. Однако при развитии устойчивости к изониазиду, рифампицину и этамбутолу возможно обсуждение вопроса о применении пипразинамида у беременных. Пипразинамид в незначительных количествах выделяется с грудным молоком.

#### Применение при нарушениях функции печени

Противопоказан при нарушениях функции печени.

#### Применение у детей

Применение возможно согласно режиму дозирования.

#### Особые указания

При монотерапии к пипразинамиду быстро развивается устойчивость микобактерий, в связи, с чем пипразинамид обычно применяют в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Пипразинамид удаляется из организма путем диализа.

При длительном применении целесообразно регулярно (1 раз в месяц) контролировать активность печеночных трансаминаз и содержание мочевой кислоты в крови.

#### Лекарственное взаимодействие

Пипразинамид снижает концентрации циклоспорина в плазме крови.

Пипразинамид повышает концентрации мочевой кислоты в плазме крови и снижает эффективность противоподагрических средств (аллопуринол, сульфипиразон) при одновременном применении.

#### Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## **Этамбутол (Ethambutol) - E**

Активное вещество: этамбутол (ethambutol)

Лекарственные формы

Препарат отпускается по рецепту

Этамбутол Таблетки 200 мг, 400мг, 600мг, 800мг, 1000мг.

Форма выпуска, упаковка и состав препарата

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, с делительной риской с одной стороны, со скошенными краями; на изломе – от почти белого до кремового цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

### Фармакологическое действие

Химиотерапевтическое средство, обладающее бактериостатическим действием на типичные и атипичные микобактерии туберкулеза.

Механизм действия препарата связан с быстрым проникновением внутрь клетки, где нарушается липидный обмен, синтез РНК, связываются ионы магния и меди, нарушается структура рибосом и синтез белка в бактериальных клетках.

Воздействует на внутриклеточные и внеклеточные виды бактерий. Первичную устойчивость к лекарству имеет около 1% пациентов. Этамбутол хорошо усваивается в легочной ткани и может достичь концентрации в 5-9 раз выше, чем в сыворотке крови, хорошо проникает во многие ткани и органы.

Внутриклеточная концентрация в эритроцитах в два раза выше, чем в сыворотке крови.

### Фармакокинетика

Этамбутол быстро и в 80% всасывается из пищеварительного тракта. Минимальная подавляющая концентрация составляет 1мг/мл.

После перорального принятия разовой дозы в 25 мг/кг массы тела через 2-4 ч достигается С<sub>max</sub> в сыворотке 2-5 мкг/мл, через 24 ч – концентрация составляет менее чем 1 мкг/мл.

На 20-30% связывается с белками плазмы.

Этамбутол метаболизируется в печени по производных дикарбоксиловой кислоты.

T<sub>1/2</sub> составляет 3-4 ч, а при почечной недостаточности удлиняется до 8 ч. В течение 24 ч более 50% дозы лекарства выделяется с мочой в неизменном виде, а 8-15% в виде неактивных метаболитов. Около 20-22% начальной дозы препарата выделяется с калом в неизменном виде.

Этамбутол проникает через плаценту. В крови плода концентрация этамбутола составляет примерно 30% от концентрации лекарства в крови матери.

### Показания для назначения

Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

### Режим дозирования

Взрослые – начальный период лечения: 15 мг/кг массы тела/сут – разовая доза; не прерывное лечение: обычно 20 мг/кг массы тела/сут.

Дозу можно увеличить до 30 мг/кг массы тела/сут (но не более 2.0 г) в начальный период лечения, при рецидиве болезни, при устойчивости палочек Коха к другим противотуберкулезным средствам.

Детям с 13 лет назначают из расчета 15-25 мг/кг массы тела (но не более 1.0 г).

При заболеваниях почек доза препарата зависит от степени почечной недостаточности, показателем которой является КК.

У пациентов, ранее принимавших препараты с туберкулостатическим действием, устойчивость бактерий развивается чаще. В таких случаях этамбутол следует принимать, по крайней мере, с одним или двумя противотуберкулезными средствами, которые ранее пациент не принимал и по отношению, к которым не отмечена бактериальная устойчивость.

При комплексной терапии с этамбутолом применяются изониазид, пара- аминосалициловая кислота (ПАСК), стрептомицин, циклосерин, пипразинамид и этионамид.

#### Побочное действие

Ретробульбарное воспаление зрительного нерва, одностороннее или двухстороннее (ослабление остроты зрения, нарушение цветоощущения, наличие центральной или периферической скотомы, ограничение поля зрения).

Возникновение нарушений со стороны зрения зависит от продолжительности лечения и существующих заболеваний глазного яблока. В случае их появления лечение этамбутолом следует прекратить. Изменения зрения обычно обратимы, после прекращения лечения исчезают через несколько недель, в некоторых случаях через несколько месяцев. В исключительных случаях изменения в глазном яблоке необратимы из-за атрофии зрительного нерва.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, боли в суставах, повышение температуры тела, лейкопения.

Желудочно-кишечные расстройства: металлический привкус во рту, тошнота и рвота, боли в животе, отсутствие аппетита.

Со стороны ЦНС: головные боли и головокружения, спутанность сознания, расстройство ориентации, галлюцинации, судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, явления мочекишечного диатеза.

#### Противопоказания к применению

воспаление зрительного нерва; катаракта; диабетическая ретинопатия; воспалительные заболевания глаз; тяжелая почечная недостаточность; подагра; беременность; лактация, детский возраст до 13 лет; повышенная чувствительность к препарату.

#### Применение при нарушениях функции почек

Противопоказание: тяжелая почечная недостаточность.

При заболеваниях почек доза препарата зависит от степени почечной недостаточности, показателем которой является КК.

#### Применение у детей

Противопоказание: детский возраст до 13 лет.

### Особые указания

У больных с почечной недостаточностью доза этамбутола должна быть уменьшена из-за накопления препарата в организме.

Перед началом лечения этамбутолом следует периодически производить офтальмологический контроль: обследование глазного дна, полей зрения, остроты зрения и цветоощущения.

Рекомендуется производить периодический контроль функций печени, почек и общего анализа крови.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Из-за возможности нарушения зрения (уменьшение остроты зрения, ограничение поля зрения, расстройство цветоощущения по отношению к зеленому и красному цвету) в процессе лечения этамбутолом не следует водить машины и обслуживать движущееся механическое оборудование.

### Передозировка

Не описаны случаи передозировки этамбутолом.

Меры в случае возможной передозировки: вызвать рвоту, произвести промывание желудка.

### Лекарственное взаимодействие

Гидрооксид алюминия уменьшает всасывание этамбутола из пищеварительного тракта.

Этамбутол изменяет метаболизм некоторых микроэлементов, главным образом цинка.

### Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте.

### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## **Стрептомицин (Streptomycin) - S**

Активное вещество: стрептомицин (streptomycin)

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 мг – стеклянные флаконы

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы аминогликозидов. Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик-аминогликозид

### Фармакологическое действие

Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов.

Образуется в процессе жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces globisporus* или других видов *Streptomyces spp.*

В низких концентрациях оказывает бактериостатическое действие: проникая внутрь микробной клетки, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице бактериальной рибосомы, нарушая образование иницирующего комплекса “матричная РНК + 30S субъединица рибосомы”, что приводит к распаду полирибосом, вследствие

этого возникают дефекты при считывании информации с ДНК, синтезируются неполноценные белки, что в итоге приводит к остановке роста и развития микробной клетки.

В более высоких концентрациях стрептомицин оказывает бактерицидный эффект (повреждает цитоплазматические мембраны, вызывая гибель микробной клетки).

Обладает широким спектром противомикробного действия.

Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, большинства грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (в т.ч. *Yersinia pestis*), *Brucella* spp., *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, некоторых грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Corynebacterium diphtheriae*). Умеренно активен в отношении *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus* spp. Вторичная устойчивость бактерий развивается быстро.

Стрептомицин неактивен в отношении анаэробных бактерий, *Spirochaetaceae*, *Rickettsia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Фармакокинетика

После в/м введения стрептомицин быстро и полностью всасывается из места инъекции. Распределяется во всех тканях организма. Связывание с белками плазмы низкое (0-10%). Не метаболизируется. T<sub>1/2</sub> – 2-4 ч. Выводится в неизмененном виде с мочой.

#### Показания для назначения

Первичный туберкулез легких и других органов. Венерическая гранулема. Туляремия. Чума. Бруцеллез. Бактериальный эндокардит (только в сочетании с бензилпенициллином или с ванкомицином). Острые бактериальные кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (после установления чувствительности возбудителя).

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Устанавливают индивидуально. Вводят в/м, интратрахеально, в виде аэрозолей, внутрикавернозно. Длительность лечения определяется формой и фазой заболевания.

При в/м введении суточная доза для взрослых составляет 0.5-1 г/сут, для детей – 10-20 мг/кг массы тела/сут.

Внутрикавернозно стрептомицин вводят путем инсуффляции в виде сухого вещества или инстиляции 10% раствора 1 раз/сут (только в условиях стационара).

Интратрахеально или в виде аэрозолей взрослым назначают по 0.5-1 г 2-3 раза в неделю.

Максимальные дозы: при в/м введении суточная доза для взрослых – 2 г, для детей – 1 г, для взрослых старше 40 лет или пациентов с массой тела менее 50 кг – 750 мг; при внутрикавернозном введении – 1 г (суммарно) независимо от числа каверн.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение активности АЛТ, АСТ; гипербилирубинемия.

Со стороны нервной системы: ототоксичность (снижение слуха вплоть до необратимой глухоты, звон, гудение или ощущение заложенности в ушах), вестибулярные и лабиринтные нарушения (дискоординация, головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость), амблиопия, головная боль, сонливость, слабость, периферический неврит, неврит лицевого нерва (ощущение жжения в области лица или полости рта, онемение, покалывание), редко – нейромышечная блокада при одновременном введении с миорелаксантами (затруднение дыхания, ночные апноэ, остановка дыхания), нейротоксическое действие (подергивание мышц, парестезии, эпилептические припадки, арахноидит, энцефалопатии).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (значительное увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, олигурия, полиурия, жажда, анорексия, тошнота, рвота).

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, сыпь, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия и боль в месте введения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: эксфолиативный дерматит.

Со стороны лабораторных показателей: азотемия, эозинофилия.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к стрептомицину и другим аминогликозидам, в т.ч. в анамнезе; заболевания, связанные с воспалением VIII пары ЧМН, тяжелая форма сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией; беременность, период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: миастения, паркинсонизм, ботулизм, облитерирующий эндартерит, сердечная недостаточность II-III степени, хроническая почечная недостаточность, дегидратация, нарушение мозгового кровообращения, склонность к кровотечениям; детский возраст, пожилой возраст.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период лактации. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Стрептомицин проникает через плацентарный барьер и может оказывать нефротоксическое действие на плод у грудных детей, матери которых получали стрептомицин при беременности, возможно развитие глухоты. Выделяется с грудным молоком.

### Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью следует применять у пациентов с нарушениями функции печени.

### Применение при нарушениях функции почек

Противопоказан при тяжелых формах почечной недостаточности с азотемией и уреемией. С осторожностью следует применять при хронической почечной недостаточности; данной категории пациентов суточную дозу следует уменьшать.

### Применение у детей

С осторожностью следует применять у детей – строго по показаниям, в рекомендуемых дозах и схемах. Детям до 1 года стрептомицин назначают только по жизненным показаниям.

### Применение у пожилых пациентов

С осторожностью следует назначать пожилым пациентам.

### Особые указания

Стрептомицин может маскировать проявления сифилиса. При возможности смешанной инфекции необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.

В период лечения стрептомицином необходимо не реже 1 раза в неделю контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов. При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу стрептомицина снижают или прекращают лечение.

Вероятность развития нефротоксичности увеличивается у больных с нарушением функции почек, а также при применении стрептомицина в высоких дозах или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек). В период лечения необходимо не реже 1 раза в неделю контролировать функцию почек.

Стрептомицин изменяет нормальную флору кишечника с усилением роста *Clostridium difficile*, в связи с чем могут появиться различной степени выраженности длительная диарея, боль в животе, повышение температуры, интоксикация (слабость, тошнота, рвота), лейкоцитоз. Не следует применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Риски токсичности увеличиваются прямо пропорционально увеличению длительности терапии стрептомицином.

Внутрикавернозное введение стрептомицина не рекомендуется при незаращении плевральной полости в месте введения катетера и в случае прикорневой локализации каверн.

При отсутствии положительной клинической динамики терапию стрептомицином следует отменить. Следует иметь в виду возможность развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период применения стрептомицина пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а

также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении с аминогликозидами, полимиксинами, капреомицином увеличивается риск развития ото- и нефротоксического действия.

При одновременном применении стрептомицина с препаратами, блокирующими нервно-мышечную передачу (в т.ч. средства для ингаляционного наркоза, опиоидные анальгетики), возможно усиление нервно-мышечной блокады.

При одновременном применении стрептомицин снижает эффективность антимиастенических препаратов.

При одновременном в/в применении индометацина снижается почечный клиренс стрептомицина, повышается концентрация стрептомицина в крови и увеличивается его период полувыведения.

Стрептомицин проявляет синергизм при одновременном назначении с бета-лактамами антибиотиками (пенициллинами и цефалоспорины).

При одновременном применении метоксифлуран увеличивает риск развития побочных эффектов стрептомицина.

#### Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

/не используется во фтизиатрической практике в настоящее время/

**Противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты для лечения туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ):**  
**бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, деламамид, канамицин, амикацин, капреомицин, имипенем + циластатин, меропенем, циклосерин, теризидон, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат.**

#### **Сиртуро (Sirturo)/Бедаквилин - Вq**

Активное вещество: бедаквилин (bedaquiline)

Лекарственная форма

Сиртуро Таблетки 100 мг: по 188 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выдавленной надписью "Т" над "207" на одной стороне и "100" на другой.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

### Фармакологическое действие

Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

Бедаквилин *in vitro* активен в отношении лекарственно чувствительных и лекарственно устойчивых (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью) штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) в диапазоне < 0,008-0,12 мкг/мл (МИК50 – 0,03 мкг/мл и МИК90 – 0,06 мкг/мл).

### Механизмы развития резистентности

Механизмы, определяющие резистентность *Mycobacterium tuberculosis* к бедаквину, включают в себя, по меньшей мере, 6 вариантов мутаций (замены аминокислотной последовательности) гена-мишени *atpE*. Не все штаммы имеют мутации гена *atpE*, что предполагает существование как минимум еще одного механизма развития резистентности к препарату. *In vitro* частота спонтанных мутаций составила 10<sup>-7</sup>-10<sup>-8</sup> и снижалась при возрастании концентрации препарата. В низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и потенцировать риск развития резистентности, в высоких концентрациях – оказывает бактерицидный эффект.

### Фармакокинетика

Всасывание. При пероральном приеме отмечена высокая абсорбция бедаквилаина. Максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>) достигается приблизительно через 5 ч после приема препарата. C<sub>max</sub> и площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) увеличиваются пропорционально возрастанию дозы вплоть до самых высоких исследованных доз (700 мг в сутки однократно и 400 мг в несколько приемов) без изменения времени достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) и периода полувыведения (T<sub>1/2</sub>). Наибольшая биодоступность достигается при приеме с пищей (до 95%), которая примерно в 2 раза превышает биодоступность при приеме натощак. Таким образом, для повышения биодоступности бедаквилаина препарат следует принимать во время еды.

Распределение. Бедаквилин и его активный метаболит N-монодезметил (M2) характеризуются высоким объемом распределения (примерно 164 л), соотношение концентрации в тканях к концентрации в плазме = 30. Связывание с белками плазмы составляет > 99,9%. Наивысшие концентрации создаются в легочной ткани, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени. Проникновение через гематоэнцефалический барьер незначительно.

Метаболизм. Бедаквилин подвергается метаболизму в первую очередь путем окисления, приводящего к образованию M2. Основным изоферментом семейства P450, участвующим в метаболизме бедаквилаина и образовании M2 *in vitro* является CYP3A4.

В исследованиях *in vitro* бемаквиллин не оказывает значимого воздействия на активность известных изоферментов семейства цитохрома P450 (не ингибирует CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5, CYP4A и не индуцирует активность CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4).

Метаболит M2 не оказывает существенного клинического эффекта с учетом его более слабой антибактериальной активности (в 4-6 раз ниже) по сравнению с исходным соединением.

Выведение Бемаквиллин выводится из организма главным образом кишечником. В клинических исследованиях выведение неизмененного бемаквиллина почками составило  $\leq 0,001\%$  от введенной дозы, что свидетельствует о незначительном почечном клиренсе неизмененного препарата. После достижения  $C_{max}$  концентрация бемаквиллина в плазме снижается три-экспоненциальным образом. Терминальный период полувыведения ( $T_{1/2терм}$ ) бемаквиллина и M2 составляет около 5,5 месяцев, что, вероятно, отражает медленное высвобождение бемаквиллина и M2 из периферических тканей.

#### Фармакокинетика в различных группах

##### Возраст, пол и этническая принадлежность

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов, с диагнозом туберкулез легких, не установлено возрастных, половых и этнических клинически значимых различий в фармакокинетике бемаквиллина.

##### Педиатрические пациенты (<18 лет)

Фармакокинетика препарата Сиртуро в педиатрической практике не оценивалась.

##### Пожилые пациенты (> 65 лет)

Данные о фармакокинетике препарата Сиртуро у пациентов, с диагнозом туберкулез легких, в возрасте 65 лет и старше ограничены.

##### Пациенты с недостаточностью функции почек

Препарат Сиртуро исследовали главным образом среди пациентов с нормальной функцией почек. Выведение неизмененного бемаквиллина через почки незначительно ( $< 0,001\%$ ). По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов, получавших по 200 мг препарата Сиртуро 3 раза в неделю, клиренс креатинина не оказывал влияния на фармакокинетические параметры бемаквиллина. Поэтому предполагается, что почечная недостаточность легкой или умеренной степени не будет иметь клинически значимое влияние на фармакокинетическую бемаквиллина. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальной стадией почечной недостаточности с необходимостью применения гемодиализа или перитонеального диализа концентрация бемаквиллина может увеличиваться за счет изменения всасывания, распределения и метаболизма препарата на фоне нарушения функции почек. Так как бемаквиллин в значительной степени связывается с белками плазмы, эффективность гемодиализа или перитонеального диализа для удаления препарата из плазмы будет низкой.

### Пациенты с недостаточностью функции печени

После однократного приема препарата Сиртуро (400 мг) у 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью), AUC<sub>0-72</sub> ч для бедаквилина и M<sub>2</sub> была примерно на 20% ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Фармакокинетика бедаквилина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

### Показания препарата Сиртуро

в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, у взрослых (>18 лет).

### Режим дозирования

Препарат Сиртуро следует принимать внутрь во время еды, так как одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность препарата. Таблетку препарата Сиртуро рекомендуется проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Сиртуро следует применять только в составе комбинированной терапии для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) под непосредственным наблюдением специалиста.

Препарат Сиртуро необходимо применять только в сочетании с не менее чем 3 препаратами, к которым доказано отсутствие *in vitro* резистентности штамма, выделенного у пациента. Если результаты исследования *in vitro* отсутствуют, лечение препаратом Сиртуро может быть начато в комбинации с не менее чем 4 другими препаратами, к которым штамм, выделенный у пациента, может оказаться чувствителен. На протяжении курса лечения Сиртуро и после последнего приема препарата необходимо продолжать терапию противотуберкулезными препаратами в соответствии со стандартными режимами химиотерапии МЛУ ТБ. При выборе схемы и продолжительности приема противотуберкулезных препаратов резерва в составе комбинированной терапии лечащий врач должен руководствоваться государственными стандартами лечения туберкулеза, данными о лекарственной устойчивости микобактерий по региону с учетом лекарственной чувствительности штамма, выделенного от больного туберкулезом и данных клинико-рентгенологического обследования.

### Рекомендуемый режим дозирования препарата Сиртуро:

400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 недель, далее (с 3 по 24 недели) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 часов между дозами) на протяжении последующих 22 недель (в суммарной дозе 600 мг в неделю).

Общая продолжительность курса лечения препаратом Сиртуро составляет 24 недели. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости приема препарата Сиртуро в соответствии с указаниями врача. Необходимо подчеркнуть важность приема полного курса терапии.

При пропуске приема препарата в течение первых 2 недель лечения пропущенную дозу принимать не следует. Необходимо продолжать обычный режим дозирования. При пропуске приема препарата, начиная с 3-й недели (при 3-разовом приеме в неделю по 200 мг в сутки), следует принять

пропущенную дозу как можно скорее и продолжить прием препарата в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования с перерывом после принятой пропущенной дозы не менее 24 часов, при этом, суммарная доза препарата Сиртуро за 7 дней не должна превышать 600 мг.

#### Побочное действие

Клинические исследования проводятся в самых разных условиях, поэтому частота нежелательных побочных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях одного препарата, не может сравниваться напрямую с частотой нежелательных реакций в клинических исследованиях другого препарата, и может не отражать частоты, наблюдаемой в клинической практике.

Нежелательные побочные реакции (НПР) на препарат Сиртуро были определены на основании объединенных данных по пациентам, получавшим препарат Сиртуро в составе комбинированного режима противотуберкулезной терапии в проведенных контролируемых клинических исследованиях.

Нежелательные реакции на препарат Сиртуро перечислены в соответствии с системами классов органов и частотой развития (очень частые ( $> 1/10$ ), частые (от  $> 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечастые (от  $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редкие (от  $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ):

Нарушения со стороны нервной системы (ЦНС): очень часто – головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – удлинение интервала QT на ЭКГ.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в суставах, часто – боль в мышцах.

В проведенных контролируемых клинических исследованиях 2 фазы в группе пациентов получающих препарат Сиртуро в составе комбинированного режима противотуберкулезной терапии более часто, в сравнении с группой плацебо, были зарегистрированы следующие нежелательные явления: кровохарканье, анорексия, боль в грудной клетке, кожная сыпь (с частотой от  $> 1/100$  до  $< 1/10$ ). Данные реакции не были идентифицированы исследователями как неблагоприятные побочные реакции.

#### *Противопоказания к применению*

гиперчувствительность к бедаквилину и/или любому другому компоненту препарата;

беременность;

период лактации (грудное вскармливание);

детский и подростковый возраст до 18 лет;

тяжелая почечная недостаточность (КК  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

тяжелая печеночная недостаточность (в связи с отсутствием клинических данных по безопасности препарата в этой группе);

врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### С осторожностью

При удлинении интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) >450 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования); при декомпенсированной сердечной недостаточности; у пациентов с личным или семейным анамнезом врожденного удлинения интервала QT, развитием аритмии по типу "torsade de points"; у пациентов с клинически значимой брадикардией, электролитными нарушениями (гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия); с указанием в анамнезе на гипотиреоз; при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT; при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром; у больных пожилого возраста (65 лет и старше).

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Безопасность препарата Сиртуро при беременности не установлена, поэтому препарат противопоказан к применению у беременных женщин.

Период лактации Данные о применении бедаквилина у женщин в период лактации отсутствуют, поэтому применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

#### Применение при нарушениях функции печени

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью изменения режима дозирования препарата Сиртуро не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эффективность и безопасность бедаквилина не изучена и применять препарат Сиртуро в данной группе пациентов не рекомендовано.

#### Применение при нарушениях функции почек

Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемо- или перитонеального диализа, препарат Сиртуро применять не рекомендовано.

#### Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Сиртуро у детей и подростков моложе 18 лет не установлены, применение препарата противопоказано.

#### Применение у пожилых пациентов

С осторожностью следует применять препарат у больных пожилого возраста (65 лет и старше).

#### Лекарственное взаимодействие

Бедаквилин *in vitro* не оказывает значимого воздействия на активность известных изоферментов семейства цитохрома P450.

CYP3A4 является основным изоферментом семейства цитохрома P450, принимающим участие в метаболизме бедаквина и образовании M2 *in vitro*. Поэтому содержание бедаквина в плазме крови может уменьшиться при совместном применении с индукторами CYP3A4 и увеличиться при совместном назначении с ингибиторами CYP3A4.

#### Антибиотики группы рифампицина и другие индукторы CYP3A4

В исследовании лекарственного взаимодействия бедаквина (300 мг однократно) и рифампицина (по 600 мг в сутки 21 день) у здоровых добровольцев AUC бедаквина снизилась на 52%. В связи с возможностью уменьшения терапевтического эффекта бедаквина по причине снижения его системного действия, следует избегать совместного применения бедаквина и антибиотиков группы рифампицина (рифампицин, рифапентин и рифабутин) или других мощных индукторов CYP3A4, назначаемых системно.

#### Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4

При совместном применении кетоконазола (по 400 мг 4 суток) и бедаквина (по 400 мг в сутки в течение 14 дней) у здоровых добровольцев AUC бедаквина увеличилась на 22%, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> на 9% и 33%, соответственно. В связи с потенциальным риском возникновения нежелательных реакций за счет увеличения системного действия бедаквина, следует избегать длительного совместного применения (более 14 дней) бедаквина с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4, назначаемыми системно.

#### Другие антимикробные препараты

Совместное применение бедаквина (400 мг в сутки) с изониазидом (300 мг в сутки 5 дней)/пиразинамидом (1000 мг в сутки 5 дней) у здоровых добровольцев в течение 14 суток не вызвало клинически значимых изменений AUC бедаквина, изониазида или пиразинамида. При совместном применении препарата Сиртуро с изониазидом или пиразинамидом коррекции дозы не требуется. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с МЛУ ТБ не наблюдалось значительного влияния препарата Сиртуро на фармакокинетику этамбутола, канамицина, пиразинамида, офлоксацина или циклосерина при их совместном применении.

#### Антиретровирусные препараты

В исследовании лекарственного взаимодействия между бедаквином (400 мг однократно) и препаратом лопинавир (400 мг/ритонавир (100 мг) в режиме приема 2 раза в сутки в течение 24 дней у здоровых добровольцев AUC бедаквина возросла на 22%. Следует назначать препарат Сиртуро совместно с препаратом лопинавир/ритонавир с осторожностью только после оценки отношения риска к пользе такой комбинации препаратов.

#### Препараты, удлиняющие интервал QT

Информация о возможном фармакодинамическом взаимодействии между бемаквилином и препаратами, удлиняющими интервал QT, ограничена.

Наблюдался аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала QT при совместном применении бемаквилина с препаратами, которые удлиняют интервал QT. В исследовании лекарственного взаимодействия кетоконазола и бемаквилина после повторного совместного приема препаратов наблюдалось более значительное влияние на QTc данной комбинации, чем после повторного приема каждого из этих препаратов по отдельности.

Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 2 С в сухом, недоступном для детей месте.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту

**Линезолид (Linezolid)/Зивокс – Lzd**

Активное вещество: линезолид (linezolid)

Лекарственная форма

Линезолид Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы оксазолидинонов

Фармако-терапевтическая группа: Противомикробное средство, оксазолидинон

Фармакологическое действие

Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия обусловлен селективным ингибированием синтеза белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами линезолид предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* (включая гликопептид-резистентные штаммы), *Enterococcus faecium* (включая гликопептид-резистентные штаммы), *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Staphylococcus aureus* (штаммы с промежуточной чувствительностью к гликопептидам), *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus spp.* (стрептококки групп С и G), *Streptococcus pyogenes*,

*Streptococcus viridans*; аэробных грамотрицательных бактерий: *Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*; анаэробных грамположительных бактерий: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. (в т.ч. *Peptostreptococcus anaerobius*); анаэробных грамотрицательных бактерий: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp.; *Chlamydia pneumoniae*.

Менее активен в отношении *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* spp.

Не активен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.

Не отмечено перекрестной резистентности между линезолидом и аминогликозидами, бета-лактамами антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифамицинами, стрептограминами, тетрациклинами, хлорамфениколом т.к. механизм действия линезолида отличается от механизмов действия указанных антибактериальных препаратов.

Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее  $1 \times 10^{-9}$ - $1 \times 10^{-11}$ .

Линезолид оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза. Не имеет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на АТФ-синтазу микобактерий).

#### Фармакокинетика

Линезолид быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией.  $V_d$  при достижении  $C_{ss}$  у здоровых добровольцев составляет в среднем 40-50 л. Связывание с белками плазмы крови составляет 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид также не ингибирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Метаболическое окисление приводит к образованию 2 неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (является основным метаболитом у человека и образуется в результате неферментативного процесса) и аминоэтоксуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.

Линезолид выводится, в основном, с мочой в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксуксусной кислоты (10%) и неизмененного препарата (30-35%). С калом выводится в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксуксусной кислоты (3%). Неизмененный препарат практически не выводится с калом.

#### Показания для применения

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к анаэробными и аэробными грамположительными

микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией): внебольничная пневмония; госпитальная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные *Enterococcus* spp. (в т.ч. штаммами *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, резистентными к ванкомицину).

Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, подтвержденными или подозреваемыми (в составе комбинированной терапии).

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Режим дозирования и продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинической эффективности.

Вводят в/в в виде инфузий в дозе 600 мг с интервалом 12 ч. Длительность лечения – 14-28 дней.

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначали в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму для приема внутрь. При этом подбор дозы не требуется, т.к. биодоступность при приеме внутрь составляет почти 100%.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: часто (>1%) – извращение вкуса, тошнота, рвота, диарея, боли в животе (в т.ч. спастические), метеоризм, изменение показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ.

Со стороны системы кроветворения: часто (>1%) – обратимая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Прочие: часто (>1%) – головная боль, кандидоз; редко – случаи периферической невропатии и невропатии зрительного нерва при применении более 28 дней (связь между применением линезолида и развитием невропатии не доказана).

Побочные реакции не зависят от дозы и, как правило, не требуют прекращения лечения.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к линезолиду.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось. Применение линезолида при беременности возможно только в случаях, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

#### Особые указания

При развитии диареи на фоне применения линезолида следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести.

В процессе лечения необходимо проводить клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих уровень гемоглобина, количество тромбоцитов или их функциональные свойства, а также у пациентов, получающих линезолид более 2 недель.

#### Лекарственное взаимодействие

Линезолид является слабым обратимым неселективным ингибитором МАО, поэтому у в некоторых случаях линезолид способен вызывать умеренное обратимое усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилпропаноламина. Учитывая это, при одновременном применении рекомендуется снижать начальные дозы адренергических препаратов (в т.ч. допамина и его агонистов) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

#### Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25 С в сухом, недоступном для детей месте.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

### **Дельтиба® (Deltiba)/Деламанид – Dlm**

Активное вещество: деламанид (delamanid)

Рес. INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

Дельтиба® Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: 48 шт.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, слегка выпуклые, с фаской, с надписью "DLM" и "50" на одной стороне.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

#### Фармакологическое действие

Противотуберкулезное средство, производное нитро-дигидро-имидазооксазола. Ингибирует синтез микобактериальной клеточной стенки посредством нарушения биосинтеза метокси-миколовой и кето-миколовой кислот

Высоко активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, включая полирезистентные штаммы, а также активен в отношении *Mycobacterium kansasii* и *Mycobacterium bovis*.

Обладает высокой терапевтической эффективностью при применении в низких дозах.

Оказывает бактериоцидным эффектом. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет 0.006-0.024 мкг/мл. Деламамид не проявляет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами.

#### Фармакокинетика

При приеме во время еды биодоступность деламамиды увеличивается примерно в 2,7 раза по сравнению с приемом натощак.

Деламамид в высокой степени связывается со всеми белками плазмы ( $\geq 99,5\%$ ). Главным путем биотрансформации деламамиды является каталитическое превращение его альбумином плазмы в метаболит DM-6705, период полувыведения деламамиды из плазмы составляет 30-38 ч, выводится преимущественно с калом, с мочой выделяется только 5% препарата

#### Показания для назначения

В составе комбинированной терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у взрослых пациентов.

#### Режим дозирования

Деламамид рекомендован взрослым пациентам для перорального применения в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед.

#### Побочное действие

Со стороны нервной системы: бессонница, сонливость, нарушение сна, головокружение, головная боль, парестезия, гипестезия, периферическая невропатия, опоясывающий лишай, радикулит, тремор, невроз.

Психические нарушения: психотическое расстройство, бредовое расстройство, ажитация, тревожное расстройство, депрессия, дисфория, беспокойство, агрессия, паническое расстройство, нарушение адаптации с подавленным настроением, усиление либидо, апатия.

Со стороны органа зрения: аллергический конъюнктивит, синдром сухого глаза, фотофобия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: боль в ухе, тиннитус, нарушение равновесия.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, ретикулоцитоз, анемия, эозинофилия, лейкопения.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на ЭКГ, снижение сегмента ST на ЭКГ, желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада I степени, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ощущение сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, кровохарканье, ринорея.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, парестезия ротовой полости, кандидоз ротовой полости и глотки, боль в ротоглотке,

дисфагия, тошнота, рвота, диарея, запор, диспепсия, гастрит, нарушение функции печени, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня ГГТ.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, задержка мочи, дизурия, никтурия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: дерматит, зуд кожи, сыпь, макуло-папулезная сыпь, эритематозная сыпь, акне, гипергидроз, алопеция, эозинофильный пустулезный фолликулит, отрубевидный лишай, гематома.

Аллергические реакции: крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, остеохондроз, мышечная слабость, боль в мышцах и костях,

Прочие: астения, пирексия, сухость в горле, прилив жара, дегидратация, боль в груди, чувство дискомфорта в груди, боль в животе, чувство дискомфорта в животе, боль в пояснице, боль в конечности, периферические отеки, повышение или понижение уровня кортизола в крови, удлинение АЧТВ.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к деламаниду; концентрация альбумина в плазме крови менее 28 г/л; удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, ИБС тяжелого течения; одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение деламанида не рекомендуется во время беременности и в период грудного вскармливания.

#### Применение у детей

Противопоказано применение в возрасте до 18 лет.

#### Особые указания

Применение деламанида может вызвать удлинение интервала QTc за счет блокады калиевых каналов. До начала приема деламанида и во время лечения необходимо проводить ЭКГ, а также анализ крови для контроля концентрации калия, кальция, магния, а также белков.

Исследования на животных показывают, что деламанид может ослаблять витамин К-зависимое свертывание крови, увеличивать протромбиновое время и АЧТВ.

#### Лекарственное взаимодействие

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении других препаратов, удлиняющих интервал QT (моксифлоксацин, клофазимин, лопинавир/ритонавир, ондансетрон), а также сильных индукторов или ингибиторов CYP3A4.

#### Условия хранения препарата

Хранить при температуре не выше 25 С в сухом, недоступном для детей месте.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## **Левофлоксацин (Levofloxacin) – Lfx**

Активное вещество: левофлоксацин (levofloxacin)

Лекарственные формы

Левофлоксацин Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: 250 мг, 500мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, на изломе светло-желтого цвета; масса таблетки 660 мг.

Левофлоксацин Раствор для инфузии 5мг/1мл – 500мг/100мл.

Раствор для инфузий от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета, прозрачный.

Клинико-фармакологическая группа: Антибактериальный препарат группы фторхинолонов

Фармако-терапевтическая группа: Противомикробное средство, фторхинолон

### Фармакологическое действие

Левофлоксацин - противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий. Левофлоксацин – оптически активный левовращающий изомер офлоксацина (L-офлокса-цин), превосходит офлоксацин по активности в 2 раза в отношении устойчивых и в 3 раза в отношении чувствительных микобактерий туберкулеза. К левофлоксацину чувствительны *Mycobacterium avium*.

К препарату *in vitro* чувствительны: Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus* spp. (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* spp. Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter* spp. (в т.ч. *Acinetobacter baumannii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (в т.ч. *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллинчувствительные /резистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*). Другие микроорганизмы: *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp. (в т.ч. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. Время достижения *C*<sub>max</sub> в плазме крови – 1-2 ч; при приеме 250 и 500 мг *C*<sub>max</sub> в плазме крови составляет около 2.8 и 5.2 мкг/мл соответственно. Связь с белками плазмы – 30-40%. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы

мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса. T<sub>1/2</sub> – 8 ч. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Менее 5% левофлоксацина экскретируется в виде метаболитов. В неизменном виде почками в течение 24 ч выводится 70% и за 48 ч – 87%; кишечником за 72 ч выводится 4% принятой внутрь дозы левофлоксацина.

#### Показания для применения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами, в т.ч.: острый бактериальный синусит; инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония); инфекции мочевыводящих путей и почек (в т.ч. острый пиелонефрит);

хронический бактериальный простатит; инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулез); интраабдоминальные инфекции в комбинации с лекарственными средствами, действующими на анаэробную микрофлору; туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

#### Режим дозирования

Препарат принимают внутрь один или два раза в день. Таблетки не разжевывают и запивают достаточным количеством жидкости (от 0.5 до 1 стакана), можно принимать перед едой или между приемами пищи. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея (в т.ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит; повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала Q-T, мерцательная аритмия.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь, нервозность), гипергликемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тремор, беспокойство, парестезии, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, мышечная слабость, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: зуд и гиперемия кожи, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Прочие: фотосенсибилизация, астения, обострение порфирии, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

#### Противопоказания к применению

Гиперчувствительность к левофлоксацину и другим фторхинолонам, эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, беременность, период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст (до 18 лет).

#### С осторожностью

Пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

#### Применение у детей

Противопоказан в детском и подростковом возрасте (до 18 лет).

#### Применение у пожилых пациентов

С осторожностью: пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек).

#### Особые указания

Левофлоксацин принимают не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема алюминий- или магнийсодержащих антацидов, или сукральфата, или других препаратов, содержащих соли кальция, железа или цинка.

Во время лечения необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-облучения во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).

При появлении признаков тендинита, псевдомембранозного колита, аллергических реакций левофлоксацин немедленно отменяют.

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – повышается риск развития гемолиза.

У больных сахарным диабетом во время лечения левофлоксацином следует тщательно следить за концентрацией глюкозы в крови.

При одновременном применении левофлоксацина и варфарина показан мониторинг протромбинового времени, международного нормализованного отношения или других антикоагуляционных тестов, а также мониторинг признаков кровотечения. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими

потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Лекарственное взаимодействие

Увеличивает T<sub>1/2</sub> циклоспорина.

Эффект препарата снижают лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника, сульфат, алюминий- и магнийсодержащие антацидные лекарственные средства и соли железа (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч).

Нестероидные противовоспалительные препараты, теофиллин повышают риск развития судорог, глюкокортикостероиды повышают риск разрыва сухожилий.

Циметидин и лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Гипогликемические препараты: необходим строгий контроль за концентрацией глюкозы в крови, так как имеется вероятность гипер- и гипогликемии при одновременном их использовании с левофлоксацином.

Левофлоксацин усиливает антикоагулянтную эффективность варфарина.

Условия хранения препарата Левофлоксацин

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

**Моксифлоксацин (Moxifloxacin) - Mfx**

Активное вещество: моксифлоксацин (moxifloxacin)

Лекарственная форма

Моксифлоксацин Раствор для инфузии 1.6 мг/мл: 250 мл бутылки

Раствор для инфузий от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета, прозрачный.

Моксифлоксацин Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, на поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого с желтоватым оттенком цвета до светло-желтого цвета и оболочка розового цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Антибактериальный препарат группы фторхинолонов

Фармако-терапевтическая группа: Противомикробное средство, фторхинолон

Фармакологическое действие

Противомикробное средство из группы фторхинолонов, действует бактерицидно. Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, анаэробных, кислотоустойчивых и атипичных бактерий, в том числе активен в отношении микобактерий туберкулезного комплекса и некоторых нетуберкулезных

бактерий. Эффективен в отношении бактериальных штаммов, резистентных к бета-лактамам и макролидам.

Блокирует топоизомеразы II и IV, ферменты, контролирующие топологические свойства ДНК, и участвующие в репликации, репарации и транскрипции ДНК. Действие моксифлоксацина зависит от его концентрации в крови и тканях. Минимальные бактерицидные концентрации почти не отличаются от минимальных подавляющих концентраций.

Механизмы развития резистентности, инактивирующие пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестная резистентность между моксифлоксацином и этими препаратами отсутствует. Плазмидно-опосредованный механизм развития резистентности не наблюдался. Общая частота развития резистентности – низкая. Исследования *in vitro* показали, что резистентность к моксифлоксацину развивается медленно в результате ряда последовательных мутаций. При многократном воздействии на микроорганизмы моксифлоксацином в субминимальных подавляющих концентрациях лишь незначительно повышаются показатели МПК. Между препаратами из группы фторхинолонов наблюдается перекрестная резистентность.

Однако некоторые грамположительные и анаэробные микроорганизмы, устойчивые к другим фторхинолонам, чувствительны к моксифлоксацину.

#### Фармакокинетика

После однократной инфузии моксифлоксацина в дозе 400 мг в течение 1 ч  $C_{max}$  достигается в конце инфузии и составляет 4.1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26% по сравнению с величиной этого показателя при приеме внутрь. Экспозиция моксифлоксацина, определяемая по показателю АUC, незначительно превышает таковую при приеме препарата внутрь.

При многократных в/в инфузиях в дозе 400 мг продолжительностью 1 ч  $C_{ssmax}$  и  $C_{ssmin}$  варьируют в пределах от 4.1 мг/л до 5.9 мг/л и от 0.43 мг/л до 0.84 мг/л соответственно. Средние  $C_{ss}$ , равные 4.4 мг/л, достигаются в конце инфузии.

Равновесное состояние достигается в течение 3 дней. Связывание с белками крови (главным образом с альбуминами) составляет около 45%. Моксифлоксацин быстро распределяется в органах и тканях.  $V_d$  составляет приблизительно 2 л/кг. Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме, создаются в легочной ткани (в т.ч. в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В интерстициальной жидкости и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в тканях органов брюшной полости, перитонеальной жидкости, а также в тканях женских половых органов.

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуроноидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

T<sub>1/2</sub> составляет приблизительно 12 ч. Почечный клиренс составляет 24-53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции моксифлоксацина. Около 22% однократной дозы (400 мг) выводится в неизмененном виде почками, около 26% – через кишечник.

#### Показания для назначения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: острый синусит; обострение хронического бронхита; внебольничная пневмония (в т.ч. вызванная штаммами микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам); неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингиты и эндометриты).

#### Туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Применяют в/в в дозе 400 мг 1 раз/сут.

#### Побочное действие

Инфекционные заболевания: часто – грибковые суперинфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, удлинение протромбинового времени/увеличение МНО; редко – изменение концентрации тромбопластина; очень редко – повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, крапивница, зуд, сыпь, эозинофилия; редко – анафилактические / анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни); очень редко – анафилактический/анафилактоидный шок (в т.ч. потенциально угрожающий жизни).

Со стороны обмена веществ: нечасто – гиперлипидемия; редко – гипергликемия, гиперурикемия; очень редко – гипогликемия.

Со стороны психики: нечасто – тревожность, психомоторная гиперреактивность, агитация; редко – эмоциональная лабильность, депрессия, галлюцинации; очень редко – деперсонализация, психотические реакции (потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания, дезориентация, нарушения сна, тремор, вертиго, сонливость; редко – гипестезия, нарушения обоняния (включая anosmia), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. "grand mal" припадки), нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая невропатия, полиневропатия; очень редко – гиперестезия.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС); очень редко – преходящая потеря зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС).

Со стороны органа слуха: редко – шум в ушах, ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией; нечасто – удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация; редко – повышение АД, снижение АД, обмороки, желудочковые тахикардии; очень редко – неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия (типа "пируэт"), остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, астматическое состояние.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, боли в животе, диарея; нечасто – сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы; редко – дисфагия, стоматит, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто – нарушения функции печени (включая повышение активности ЛДГ), повышение концентрации билирубина, повышение активности ГГТ и ЩФ; редко – желтуха, гепатит

(преимущественно холестатический); очень редко – фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни).

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия; редко – тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; очень редко – артрит, разрывы сухожилий, нарушение походки вследствие повреждения опорно-двигательного аппарата, усиление симптомов миастении.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости); редко – нарушение функции почек, почечная недостаточность в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пациентов пожилого возраста с ранее существовавшими нарушениями функции почек.

Местные реакции: часто – реакции в месте инъекции/инфузии.

Общие реакции: нечасто – общее недомогание, неспецифическая боль, потливость.

Частота развития следующих нежелательных реакций была выше в группе, получавшей ступенчатую терапию: часто – повышение активности ГГТ; нечасто – желудочковые тахикардии, артериальная гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. "grand mal" припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

#### *Противопоказания к применению*

Повышенная чувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам; наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; в доклинических и клинических исследованиях после введения моксифлоксацина наблюдалось изменение электрофизиологических параметров сердца, выразившееся в удлинении интервала QT. В связи с этим, применение моксифлоксацина противопоказано у пациентов следующих категорий: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой; моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT; в связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением

функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более чем в 5 раз выше ВГН; беременность, грудное вскармливание; детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью применять при заболеваниях ЦНС (в т.ч. при заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной готовности; у пациентов с психозами и/или психиатрическими заболеваниями в анамнезе; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда и остановка сердца, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при *myasthenia gravis*; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия; у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Применение моксифлоксацина при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

#### Применение при нарушениях функции печени

Применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более чем в 5 раз выше ВГН. С осторожностью следует применять при циррозе печени.

#### Применение при нарушениях функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек (в т.ч. при КК <30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>), а также пациентам, находящимся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменений режима дозирования не требуется.

#### Применение у детей

Противопоказано применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

#### Применение у пожилых пациентов

С осторожностью следует назначать пожилым пациентам во избежание ухудшения течения сопутствующих заболеваний.

#### Особые указания

В некоторых случаях уже после первого применения моксифлоксацина возможно развитие гиперчувствительности и аллергических реакций, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко даже после первого применения анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение моксифлоксацином следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в т.ч. противошоковые).

С осторожностью следует применять у женщин и пациентов пожилого возраста. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам,

удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации моксифлоксацина, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию.

Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности, симптомов поражений кожи или слизистых оболочек, симптомов невропатии, (боль, жжение, покалывание, онемение или слабость) необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение моксифлоксацином.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

На фоне терапии хинолонами, в т.ч. моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия, особенно у пожилых и пациентов, получающих ГКС. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения применение моксифлоксацина следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

В период лечения следует избегать воздействия прямых солнечных лучей и УФ излучения.

Способность моксифлоксацина подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия *in vitro* моксифлоксацина с тестом на *Mycobacterium* spp., приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, получающих моксифлоксацин.

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого назначения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки. В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить моксифлоксацин и принять необходимые меры. Следует соблюдать осторожность при применении моксифлоксацина у пациентов с психозами и/или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* при лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином, за исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам *N. gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *N. gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим

антибиотиком, который активен в отношении *N. gonorrhoeae* (например, цефалоспорин).

На фоне терапии моксифлоксацином дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При проведении лечения у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

#### Лекарственное взаимодействие

Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, которые влияют на удлинение интервала QT. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт". Противопоказано совместное применение моксифлоксацина со следующими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT: антиаритмические препараты класса IA (в т.ч. хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); антиаритмические препараты класса III (в т.ч. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид); нейролептики (в т.ч. фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд); трициклические антидепрессанты; противомикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомаларийные препараты, особенно галофантрин); антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин); другие (цизаприд, винкамин в/в, бепридил, дифеманил).

У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в т.ч. с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагулянтной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При повторном назначении моксифлоксацина  $C_{max}$  дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%. При этом значение AUC и  $C_{min}$  дигоксина не изменяются.

## **Спарфлоксацин (Sparfloxacin) - Sfx**

Активное вещество: спарфлоксацин (sparfloxacin)

Лекарственная форма

Спарфлоксацин Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до желтого с коричневатым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро от светло-желтого до желтого цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Антибактериальный препарат группы фторхинолонов

Фармако-терапевтическая группа: Противомикробное средство, фторхинолон

### Фармакологическое действие

Противомикробное средство, производное фторхинолона, ингибирует бактериальную ДНК-гиразу, деспирализующую участки хромосомных молекул ДНК (необходимо для считывания генетической информации).

Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них гираз.

Является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия (прежде всего, в отношении грамотрицательной флоры, в этом плане близок к аминогликозидам). На грамположительные микроорганизмы оказывает бактерицидное действие только в период деления, на грамотрицательные организмы – и в период покоя, поскольку влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки. Предотвращает транскрипцию генетического материала бактерий, необходимого для их нормального метаболизма, что приводит к быстрому снижению способности бактерий к делению. В результате его действия не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

Высоко активен в отношении *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (индол-положительные и индол-отрицательные), *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Yersinia* spp.; *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Campylobacter* spp., *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella*, *Acinobacter* spp., *Brucella*; *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Corynebacterium* spp., *Chlamydia* spp., *Xanthomonas maltophilia*.

Умеренно активен в отношении *Gardnerella* spp., *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium fortuitum*.

Резистентность к спарфлоксацину развивается крайне медленно, поскольку практически не остается персистирующих микроорганизмов и у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его. Не отмечено перекрестной резистентности с другими противомикробными препаратами.

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий по активности уступает ципрофлоксацину.  $T_{1/2}$  более продолжительный, чем у ципрофлоксацина, поэтому спарфлоксацин можно применять 1 раз/сут. Подобно ципрофлоксацину не взаимодействует с теофиллином (не ингибирует активность микросомальных ферментов печени). По способности вызвать фотосенсибилизацию ближе к ломефлоксацину, чем к другим фторхинолонам. Обладает постантибиотическим эффектом, микроорганизмы не размножаются в течение 0.5-4 ч после исчезновения активного вещества из плазмы.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь абсорбируется около 90%. Абсорбция не изменяется при приеме вместе с пищей и молоком.

Хорошо распределяется в тканях организма (исключая богатую жирами ткань, например, нервную ткань), концентрация в тканях и жидкостях нижних дыхательных путей превышает концентрацию в плазме. Обнаруживается в высоких концентрациях в альвеолярных макрофагах. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. Концентрация в спинномозговой и внутриглазной жидкости – 10% от концентрации в плазме.  $V_d$  – 2-3 л/кг, связывание с белками плазмы – около 45%. После приема внутрь в дозе 400 мг  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 3-6 ч, содержание в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Сывороточная концентрация характеризуется линейной зависимостью от величины принятой дозы. Активность несколько снижается при кислых значениях pH.

Метаболизируется в печени, выводится с калом (30-50%) и мочой (тубулярная фильтрация и канальцевая секреция), из них в неизменном виде выводится около 10% принятой внутрь дозы.  $T_{1/2}$  – 16-30 ч, у больных с почечной недостаточностью  $T_{1/2}$  увеличивается. При ХПН снижается процент выведения почками, но кумуляции активного вещества в организме при  $КК > 20$  мл/мин не происходит, поскольку параллельно повышается метаболизм и увеличение выведения через кишечник.

Показания активных веществ препарата Спарфлоксацин

Инфекции дыхательных путей, инфекции среднего уха, придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными возбудителями, включая *Pseudomonas*, или *Staphylococcus*, инфекции глаз, почек и мочевыводящих путей, половых органов (в т.ч. аднексит), негонорейный уретрит, простатит, инфекции брюшной полости (например, бактериальные

инфекции ЖКТ, желчных путей, перитонит), кожи и мягких тканей, костей и суставов (например, остеомиелит), сепсис, инфекции на фоне иммунодефицита, например, на фоне лечения иммунодепрессивными средствами или у больных с нейтропенией; гонорея, хламидиоз, лепра.

#### Показания для назначения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: острый синусит; обострение хронического бронхита; внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы. Туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач.

Взрослым, внутрь, независимо от приема пищи (не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости). Длительность курса лечения зависит от характера и тяжести заболевания и вида возбудителя.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боли в области живота, метеоризм, снижение аппетита, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, сонливость, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), потливость, черепно-мозговая гипертензия, тревожность, кошмарные сновидения, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, психотические реакции, мигрень, общая слабость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, тромбоз церебральных артерий, тахикардия, приливы крови к коже лица, обморок.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (например, диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха.

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия, гипопротромбинемия, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе).

Дерматологические реакции: зуд, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии), узловатая эритема, экссудативная многоформная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фотосенсибилизация.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, мышечные боли, тендовагинит.

Аллергические реакции: отек лица, сосудов или гортани, одышка.

#### Противопоказания к применению

Эпилепсия, удлинённый интервал QT или другие факторы, способствующие развитию аритмий (гипокалиемия, значительная брадикардия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет (незавершенный процесс формирования скелета), повышенная чувствительность к спарфлоксацину.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказан при беременности, в период лактации.

Применение при нарушениях функции почек

Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности.

Применение у детей

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

#### Особые указания

С осторожностью применяют при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушении мозгового кровообращения, эпилептическом синдроме, условиях жизни (профессиональной деятельности), не позволяющих ограничивать инсоляцию, хронической почечной недостаточности.

Следует избегать УФ-облучения в период лечения и в течение 3 дней после его окончания. Во избежание развития кристаллурии, недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Пища замедляет скорость всасывания.

Не рекомендуется одновременный прием спарфлоксацина с антиаритмическими препаратами классов IA и III, бепридиллом, эритромицином, астемизолом, цизапридом, пентамидином, трициклическими антидепрессантами и фенотиазинами.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении НПВС (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышают риск развития судорог.

Пероральный прием совместно с железосодержащими препаратами, сукральфатом и антацидными препаратами, содержащими магний, алюминий, кальций, цинк, а также соли железа, приводит к снижению всасывания спарфлоксацина.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию спарфлоксацина.

При одновременном применении с циклоспорином отмечается повышение содержания сывороточного креатинина.

деламамид, канамицин, амикацин, капреомицин, имипенем + циластатин, меропенем, циклосерин, теризидон, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат.

#### Условия хранения препарата

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

### **Канамицин (Kanamycin) - Км**

Активное вещество: канамицин (kanamycin)

Лекарственная форма

Канамицин Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 мг стеклянные флаконы

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы аминогликозидов

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик-аминогликозид

#### Фармакологическое действие

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, продуцируемый *Streptomyces kanamyceticus*. Оказывает бактерицидное действие.

Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; грамположительных кокков: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

К канамицину малочувствительны или устойчивы *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp.

#### Фармакокинетика

При приеме внутрь практически не абсорбируется (через неповрежденную слизистую оболочку кишечника всасываются лишь около 1%, через поврежденную или изъязвленную слизистую оболочку ЖКТ могут всасываться большие количества), оказывает местное действие. Время достижения *C*<sub>max</sub> при в/м введении – 0.5-1.5 ч, после 30 мин в/в инфузии – 30 мин, после 60 мин в/в инфузии – 15 мин. *C*<sub>max</sub> после в/в или в/м введения 7.5 мг/кг – 22 мкг/мл. Проникает в плевральную полость, лимфатическую, синовиальную и перитонеальную жидкости, сыворотку крови, бронхиальный

секрет и желчь. В желчи Стях достигается через 6 ч. Высокие концентрации обнаруживаются в моче; низкие концентрации – в желчи, грудном молоке, водянистой влаге, бронхиальном секрете, мокроте и спинномозговой жидкости. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: легкие, печень, миокард, селезенка, и особенно в почках, где накапливается в корковом веществе, более низкие концентрации – в мышцах, жировой ткани и костях. В норме канамицин не проходит через ГЭБ, однако при воспалении мозговых оболочек концентрация препарата в спинномозговой жидкости достигает 30-60% от таковой в плазме. У новорожденных создаются более высокие концентрации в спинномозговой жидкости, чем у взрослых. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.  $V_d$  у взрослых – 0.26 л/кг, у детей – 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте до 1 недели и массой тела менее 1.5 кг – до 0.68 л/кг, в возрасте до 1 недели и массой тела более 1.5 кг – до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом – 0.3-0.39 л/кг. Не метаболизируется.

$T_{1/2}$  у взрослых – 2-4 ч, у новорожденных – 5-8 ч, у детей более старшего возраста – 2.5-4 ч. Конечный  $T_{1/2}$  – более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). После парентерального введения выводится почками путем клубочковой фильтрации преимущественно в неизменном виде (70-95% обнаруживается в моче через 24 ч), при приеме внутрь – с калом.  $T_{1/2}$  у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения функции до 100 ч, у больных с муковисцидозом – 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией  $T_{1/2}$  может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса. Выводится при гемодиализе (50% за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25% за 48-72 ч).

#### Показания для назначения

Для парентерального применения: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к канамицину микроорганизмами; туберкулез (в случае устойчивости микобактерий к стрептомицину и фтивазиду).

Для приема внутрь: кишечные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой (в т.ч. дизентерия, дизентерийное бактерионосительство, бактериальный колит, энтероколит); подготовка к операциям на органах ЖКТ.

Для местного применения в офтальмологии: конъюнктивит, блефарит, кератит, язвы роговицы.

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие

используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

При инфекциях нетуберкулезной этиологии взрослым в/м или в/в (капельно) вводят по 500 мг каждые 8-12 ч, суточная доза составляет 1-1.5 г; максимальная разовая доза – 1 г с интервалом между введениями 12 ч, максимальная суточная доза – 2 г. Длительность лечения – 5-7 дней. Детям вводят только в/м, максимальная суточная доза – 15 мг/кг, кратность введения – 2-3 раза/сут.

При туберкулезе взрослым – 1 г 1 раз/сут, детям – по 15 мг/кг. Вводят в течение 6 дней ежедневно, на 7-й день – перерыв. Количество курсов и общая продолжительность лечения определяются индивидуально.

Канамицин вводят в полости (плевральную, полость сустава) в виде водного раствора, применяют в виде аэрозоля и тепловлажных ингаляций.

При проведении перитонеального диализа 1-2 г растворяют в 500 мл диализирующей жидкости.

При почечной недостаточности следует уменьшить дозу или увеличить интервалы между введениями.

При приеме внутрь разовая доза для взрослых составляет 0.5-1 г. Для детей доза составляет 50 мг/кг/сут. Частота применения зависит от показаний.

#### *Побочное действие*

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия); при длительном приеме внутрь – синдром мальабсорбции (диарея, метеоризм, светлый, пенистый, масляный стул).

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, парестезии, эпилептические припадки); при парентеральном введении (главным образом при в/в и внутривенном) возможна нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность (звон или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха вплоть до необратимой глухоты), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота), неврит слухового нерва; при местном применении – ощущение инородного тела в глазу (в течение 3-5 мин), слезотечение, отек и гиперемия век.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, нарушение функции почек (цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, отек Квинке.

Противопоказания к применению

Нарушение функции печени, снижение слуха, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией, неврит VIII пары ЧМН, беременность.

Применение при беременности и кормлении грудью

Канамицин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения канамицина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Применение при нарушениях функции печени

Противопоказан при нарушении функции печени.

Применение при нарушениях функции почек

Противопоказанием для парентерального введения является тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией.

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять при почечной недостаточности.

Применение у детей

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять у недоношенных детей, у детей в возрасте до 1 месяца.

Применение у пожилых пациентов

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять у пациентов пожилого возраста.

Особые указания

Не применять одновременно или последовательно с другими антибиотиками, обладающими ототоксическими и нефротоксическими свойствами (в т.ч. со стрептомицином, мономицином, неомицином, гентамицином, флоримицином), совместно с диуретиками (в т.ч. в фуросемидом, маннитолом) и миорелаксантами (усиление и увеличение длительности миорелаксации).

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста.

При появлении симптомов побочного действия канамицин следует отменить.

В период лечения рекомендуется контролировать функцию почек и проводить аудиометрию – не реже 1 раза в неделю при лечении инфекций нетуберкулезной этиологии и не реже 1 раза в месяц при лечении туберкулеза.

При в/в или внутривенном введении в случае появления признаков угнетения дыхания следует прекратить введение канамицина и немедленно ввести в/в раствор хлористого кальция и п/к раствор прозерина с

атропином. При необходимости больного переводят на управляемое дыхание.

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости. При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии. В связи с возможностью развития нервно-мышечной блокады в/в введение неразбавленного канамицина не рекомендуется. При печеночной коме применяют с целью длительного угнетения бактерий кишечной флоры для уменьшения интоксикации аммиаком.

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять у недоношенных детей, у детей в возрасте до 1 месяца.

#### Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, пенициллины) у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью снижают эффект аминогликозидов.

При одновременном применении налидиксовая кислота, полимиксин, цисплатин и ванкомицин увеличивают риск развития ото- и нефротоксичности.

При одновременном применении диуретики (особенно фуросемид), цефалоспорины, пенициллины, сульфаниламиды и НПВС, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют элиминацию аминогликозидов, повышают их концентрацию в сыворотке крови, усиливая нефро- и нейротоксичность.

Циклопропан увеличивает риск развития апноэ при внутрибрюшинном введении канамицина.

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (увеличение  $T_{1/2}$  и снижение клиренса).

Канамицин снижает эффект антимиастенических лекарственных средств, усиливает миорелаксирующее действие курареподобных препаратов, общих анестетиков и полимиксинов.

При одновременном применении метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и другие лекарственные средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве препаратов для ингаляционной анестезии, опиоидные анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефротоксического действия и остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

Канамицин фармацевтически несовместим с стрептомицином, гентамицином, мономицином, пенициллинами, гепарином, цефалоспорины, капреомицином, амфотерицином В, эритромицином, нитрофурантоином, виомицином.

## Амикацин (Amikacin) - Am

Активное вещество: амикацин (amikacin)

Лекарственные формы

Амикацин Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 мг, 1000 мг стеклянные флаконы

Порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

Амикацин Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1 г/4 мл, 500 мг/2 мл: амп. 5 или 10 шт.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения прозрачный, бесцветный или слегка окрашенный.

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы аминогликозидов

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик-аминогликозид

### Фармакологическое действие

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно. Связываясь с 30S субъединицей рибосом, препятствует образованию комплекса транспортной и матричной РНК, блокирует синтез белка, а также разрушает цитоплазматические мембраны бактерий.

Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов.

Умеренно активен в отношении *Streptococcus* spp. При одновременном назначении с бензилпенициллином проявляет синергизм действия в отношении штаммов *Enterococcus faecalis*. К препарату устойчивы анаэробные микроорганизмы. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*

### Фармакокинетика

Всасывание после в/м введения всасывается быстро и полностью.  $C_{max}$  в плазме крови при в/м введении в дозе 7.5 мг/кг – 21 мкг/мл, после 30 мин в/в инфузии в дозе 7.5 мг/кг – 38 мкг/мл. После в/м введения  $T_{max}$  – около 1.5 ч.

Средняя терапевтическая концентрация при в/в или в/м введении сохраняется в течение 10-12 ч.

Распределение Связывание с белками плазмы составляет 4-11%.  $V_d$  у взрослых – 0.26 л/кг, у детей – 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных: в возрасте менее 1 недели и массой тела менее 1500 г – до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 недели и массой тела более 1500 г – до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом – 0.3-0.39 л/кг.

Хорошо распределяется во внеклеточной жидкости (содержимое абсцессов, плевральный выпот, асцитическая, перикардальная, синовиальная, лимфатическая и перитонеальная жидкость); в высоких концентрациях обнаруживается в моче; в низких – в желчи, грудном молоке,

водянистой влаге глаза, бронхиальном секрете, мокроте и спинномозговой жидкости. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: легкие, печень, миокард, селезенка, и особенно в почках, где накапливается в корковом веществе, более низкие концентрации – в мышцах, жировой ткани и костях.

При назначении в среднетерапевтических дозах (в норме) взрослым амикацин не проникает через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных достигаются более высокие концентрации в спинномозговой жидкости, чем у взрослых. Проникает через плацентарный барьер: обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

Метаболизм Не метаболизируется.

Выведение  $T_{1/2}$  у взрослых – 2-4 ч, у новорожденных – 5-8 ч, у детей более старшего возраста – 2.5-4 ч. Конечный  $T_{1/2}$  – более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо).

Выводится почками путем клубочковой фильтрации (65-94%) преимущественно в неизменном виде. Почечный клиренс – 79-100 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$  у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения – до 100 ч, у пациентов с муковисцидозом – 1-2 ч, у пациентов с ожогами и гипертермией  $T_{1/2}$  может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса.

Выводится при гемодиализе (50% за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25% за 48-72 ч).

#### Показания для назначения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: инфекции дыхательных путей; сепсис; септический эндокардит; инфекции ЦНС (включая менингит); инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит); инфекции мочеполовых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит); гнойные инфекции кожи и мягких тканей; инфекции желчных путей; инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит); раневая инфекция; послеоперационные инфекции.

Туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

#### Режим дозирования

Препарат вводят в/м, в/в (струйно, в течение 2 мин или капельно) взрослым и детям старше 6 лет – по 5 мг/кг каждые 8 ч или по 7.5 мг/кг каждые 12 ч. При бактериальных инфекциях мочевых путей (неосложненных) – по 250 мг каждые 12 ч; после сеанса гемодиализа может быть назначена дополнительная доза – 3-5 мг/кг.

Максимальные дозы для взрослых – 15 мг/кг/сут, но не более 1,5 г/сут в течение 10 дней. Продолжительность лечения при в/в введении – 3-7 дней, при в/м – 7-10 дней.

Для недоношенных новорожденных детей начальная разовая доза составляет 10 мг/кг, затем по 7.5 мг/кг каждые 18-24 ч; для новорожденных и детей в возрасте до 6 лет начальная доза – 10 мг/кг, затем по 7.5 мг/кг каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

При инфицированных ожогах может потребоваться доза 5-7.5 мг/кг каждые 4-6 ч в связи с более коротким T<sub>1/2</sub> (1-1.5 ч) у данной категории пациентов.

В/в амикацин вводят капельно в течение 30-60 мин, в случае необходимости – струйно.

Для в/в введения (капельно) препарат предварительно разбавляют 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) или 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация амикацина в растворе для в/в введения не должна превышать 5 мг/мл.

Если концентрация сывороточного креатинина составляет 2 мг/дл, то рекомендуемую разовую дозу (7.5 мг/кг) необходимо вводить каждые 18 ч. При увеличении интервала разовую дозу не изменяют.

В случае снижения разовой дозы при неизменном режиме дозирования первая доза для пациентов с почечной недостаточностью составляет 7.5 мг/кг. Расчет последующих доз производится по следующей формуле:

Последующая доза (мг), вводимая каждые 12 ч = КК (мл/мин) у пациента × первоначальная доза (мг)/КК в норме (мл/мин).

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия).

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, сонливость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, эпилептические припадки), нарушение нервно-мышечной передачи (остановка дыхания).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность – нарушение функции почек (олигурия, протеинурия, микрогематурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, отек Квинке.

Местные реакции: болезненность в месте инъекции, дерматит, флебит и перифлебит (при в/в введении).

#### Противопоказания к применению

неврит слухового нерва; тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уреемией; беременность; повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность к другим аминогликозидам в анамнезе.

С осторожностью следует применять препарат при миастении, паркинсонизме, ботулизме (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), дегидратации, почечной недостаточности, в периоде новорожденности, у недоношенных детей, у пациентов пожилого возраста, в период лактации.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан при беременности.

При наличии жизненных показаний препарат можно применять у кормящих женщин. Следует иметь в виду, что аминогликозиды выделяются с грудным молоком в небольших количествах. Они слабо всасываются из ЖКТ, и связанных с ними осложнений у грудных детей не зарегистрировано.

#### Применение при нарушениях функции почек

Противопоказано применение при хронической почечной недостаточности тяжелой степени с азотемией и уреемией.

При нарушении выделительной функции почек требуется коррекция режима дозирования.

#### Применение у детей

Для недоношенных новорожденных детей начальная разовая доза составляет 10 мг/кг, затем по 7.5 мг/кг каждые 18-24 ч; для новорожденных и детей в возрасте до 6 лет начальная доза - 10 мг/кг, затем по 7.5 мг/кг каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

#### Применение у пожилых пациентов

С осторожностью следует применять препарат у пациентов пожилого возраста.

#### Особые указания

Перед применением определяют чувствительность выделенных возбудителей, используя диски, содержащие 30 мкг амикацина. При диаметре свободной от роста зоны 17 мм и более микроорганизм считается чувствительным, от 15 до 16 мм - умеренно чувствительным, менее 14 мм - устойчивым.

Концентрация амикацина в плазме не должна превышать 25 мкг/мл (терапевтической является концентрация 15-25 мкг/мл).

В период лечения необходимо не реже 1 раза в неделю контролировать функцию почек, слухового нерва и вестибулярного аппарата.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в

течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости при адекватном диурезе.

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

Содержащийся в составе препарата натрия дисульфит может обуславливать развитие у больных аллергических осложнений (вплоть до анафилактических реакций), особенно у больных с аллергологическим анамнезом.

#### Лекарственное взаимодействие

Проявляет синергизм при взаимодействии с карбенициллином, бензилпенициллином, цефалоспоридами (у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью при совместном применении с бета-лактамами антибиотиками возможно снижение эффективности аминогликозидов).

Налидиксовая кислота, полимиксин В, цисплатин и ванкомицин увеличивают риск развития ото- и нефротоксичности.

Диуретики (особенно фуросемид), цефалоспорины, пенициллины, сульфаниламиды и НПВС, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют элиминацию аминогликозидов, повышают их концентрацию в сыворотке крови, усиливая нефро- и нейротоксичность.

Амикацин усиливает миорелаксирующее действие курареподобных препаратов.

При одновременном применении с амикацином метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения, капреомицин и другие лекарственные средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды – средства для ингаляционной анестезии, опиоидные анальгетики), переливание большого количества крови с цитратными консервантами увеличивают риск остановки дыхания.

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсического действия аминогликозидов (увеличение  $T_{1/2}$  и снижение клиренса).

Амикацин снижает эффективность антимиастенических лекарственных средств.

#### Условия хранения препарата

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 5° до 25°С.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## **Капреомицин (Capreomycin) - Cm**

Активное вещество: капреомицин (capreomycin)

Лекарственные формы

Капреомицин Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 мг, 750мг, 1000мг стеклянные флаконы

Порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы производных аминосалициловой кислоты. Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик

*Фармакологическое действие*

Поли пептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* (минимальная подавляющая концентрация – 1.25-2.5 мг/л при определении в жидкой среде). Подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие. Эффективен только в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов, имеет полную перекрестную устойчивость с биомицином и частичную – с аминогликозидами. Не отмечается перекрестной устойчивости между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этиопамидом, этамбутолом. Оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).

*Фармакокинетика*

Время достижения Сmax в плазме крови – 1-2 ч после в/м введения 1.0 г и ее величина составляет 2047 мг/л; после 10 ч – 4 мг/л. После в/в (в/п) инфузии в течении 1 ч в дозе 1.0 г Сmax в плазме крови составляет 30-50 мг/л. Биодоступность при в/в и в/м введении одинакова. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер. В организме не метаболизируется. Выводится в основном почками (в течение 12 ч – 50-60% дозы) путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, в небольших количествах – с желчью.

Не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1.0 г в течение 30 дней при нормальной функции почек. При нарушении функции почек T1/2 увеличивается и появляется тенденция к кумуляции.

*Показания для назначения*

В составе комплексной терапии при туберкулезе легких, в т.ч. при неэффективности и непереносимости противотуберкулезных препаратов I ряда.

*Режим дозирования*

Перед началом терапии необходимо подтвердить наличие у пациента чувствительного к капреомицину штамма *Mycobacterium tuberculosis*. Средняя доза 1 г/сут, не более 20 мг/кг/сут.

Вводят в/м глубоко, или в/в (капельно, путем инфузии длительностью 60 мин) 1 раз в сут в течение 60-120 дней, далее по 1 г 2 или 3 раза в неделю в течение 12-24 месяцев, в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Больным с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК).

Для в/м введения содержимое флакона (0.5 г, 0.75 г) растворяют в 2 мл 0.9% раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Следует подождать 2-3 минуты до полного растворения содержимого. Вводят путем глубокой в/м инъекции, поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие асептических абсцессов. Для в/в капельного введения приготовленный таким же образом раствор капреомицина разбавляют 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида, вводят в течение 60 мин. Раствор капреомицина может приобрести бледно-соломенную окраску и со временем потемнеть, но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности. После разведения раствор капреомицина можно хранить в холодильнике не более 24 ч. Меры предосторожности при применении. С осторожностью следует применять при почечной недостаточности, нарушении слуха, дегидратации, миастении gravis, паркинсонизме, пожилом возрасте. При необходимости назначения препарата в таких случаях следует сопоставить соотношение ожидаемой пользы терапии и риска нарушения функции VIII пары черепных нервов и повреждения почек.

Исследование функции почек следует проводить до лечения и 1 раз в неделю в ходе лечения. До начала лечения следует провести аудиометрию и оценку вестибулярной функции. Рекомендуется контроль концентрации капреомицина в крови. Во время лечения контролируют гематологические показатели и функцию печени. Поскольку во время лечения может развиваться гипокалиемия, следует ежемесячно проводить определения содержания калия в сыворотке.

Нефротоксический эффект связан с концентрацией капреомицина в сыворотке крови. Отмечалось повреждение почек с некрозом канальцев, повышением концентрации азота мочевины в крови (АМК) или креатинина сыворотки и появлением аномального мочевого осадка. Очень частые случаи незначительного повышения АМК и креатинина сыворотки наблюдались у больных, проходивших длительное лечение. Для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек или обезвоживанием и пациентов, получающих другие нефротоксичные препараты, риск развития острого некроза канальцев значительно выше. В большом проценте этих случаев отмечалось появление в моче цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов. Повышение концентрации АМК более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением концентрации АМК или без него требует тщательного обследования больного, снижения дозы или полной отмены препарата. Клинически значимое появление аномального мочевого осадка и значимое повышение концентрации АМК (или креатинина сыворотки) под действием капреомицина не установлено.

Поражение улиткового и преддверного нервов (ветви VIII пары черепных нервов) происходит у больных с нарушенной функцией почек или обезвоживанием, а также у тех, кто получает препараты, оказывающие ототоксическое действие. Часто такие больные испытывают головокружение и шум в ушах.

Всегда назначается в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами. Одновременный прием со стрептомицином и биомицином не рекомендуется. После быстрого внутривенного введения капреомицина возможны нервно-мышечная блокада или дыхательный паралич. Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне лекарственных средств, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного ее прекращения в послеоперационном периоде).

С осторожностью назначают капреомицин (как и другие антибиотики) больным с какими-либо формами аллергии, в том числе и лекарственной.

При отсутствии улучшения состояния в течение 2-3 недели или при появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

Действия при пропуске введения одной или нескольких доз лекарственного препарата.

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

#### Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (увеличение уровня азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выделения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка, нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита).

Со стороны кроветворной системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гиперурикурия (более 20 мг/100 мл), цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия.

Со стороны центральной нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада. Со стороны органов чувств: ототоксичность (субклиническая потеря слуха, в т.ч. необратимая, шум в ушах, головокружение).

Со стороны печени: нарушение показателей функции печени (при применении в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, которые вызывают изменения функции печени).

Местные реакции: боль, уплотнение и усиленная кровоточивость в месте инъекции, асептический абсцесс.

Аллергические реакции: крапивница, кожные высыпания в виде пятен и узелков, сопровождающихся иногда лихорадочной реакцией.

### Противопоказания к применению

Гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказан во время беременности. При необходимости применения препарата в период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

### Применение при нарушениях функции почек

Для больных со сниженной почечной функцией производится корректировка дозы. При применении препарата возможно проявление нефротоксического эффекта: повреждение почек с некрозом канальцев, повышением концентрации азота мочевины в крови (АМК) или креатинина сыворотки и появлением аномального мочевого осадка. Очень частые случаи незначительного повышения АМК и креатинина сыворотки наблюдались у больных, проходивших длительное лечение. Для пациентов с нарушениями функции почек или обезвоживанием и пациентов, получающих другие нефротоксичные препараты, риск развития острого некроза канальцев значительно выше. В большом проценте этих случаев отмечалось появление в моче цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов.

### Применение у детей

Противопоказан в детском возрасте.

### Применение у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста существует риск развития острого некроза почечных канальцев.

### Особые указания

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Во время применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### Передозировка

Симптомы: головокружение, шум в ушах, вертиго (поражение улиткового и преддверного нервов (ветви VIII пары черепных нервов)), снижение общего тонуса, нервно-мышечная блокада (дыхательный паралич), гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия и нарушения электролитного баланса, острый некроз почечных канальцев.

Лечение: при нормальной функции почек - гидратация с поддержанием мочеобразования на скорости 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, концентрации электролитов и КК; для устранения нервно-мышечной блокады – введение ингибиторов холинэстеразы, препаратов кальция; при выраженном нарушении функции почек – гемодиализ.

### Лекарственное взаимодействие

Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром диэтиловым, другими амипногликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови,

снижается – неостигмина метилсульфатом. В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, виомицин), а также при сочетании с полимиксинами, в т.ч. колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном, ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается. Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

#### Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

По истечении срока годности препарата, неиспользованные флаконы осторожно вскрыть, содержимое растворить в большом количестве воды и слить в канализацию.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

### **Циклосерин (Cycloserine) - Cs**

Активное вещество: циклосерин (cycloserine)

Лекарственная форма

Циклосерин Капсулы 250 мг

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, с белым или почти белым корпусом и красной крышечкой; содержимое капсул – порошок от белого до светло-желтого цвета.

Клинико-фармакологические группы Антибиотик  
Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик

#### Фармакологическое действие

Антибиотик широкого спектра действия. Действует бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации в очаге воспаления и чувствительности микроорганизмов. Нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D-аланина. Подавляет активность ферментов, ответственных за синтез клеточной стенки. Активен в отношении – *Rickettsia* spp., *Treponema* spp, *Mycobacterium tuberculosis*. Лекарственная устойчивость возникает медленно (после 6 мес лечения развивается в 20-80% случаев).

#### Фармакокинетика

Абсорбция после перорального приема – 70-90%. Практически не связывается с белками плазмы.

ТСтах- 3-4 ч; пропорционально принятой дозе 0.25, 0.5 и 1 г Стахсоставляет 6, 24 и 30 мкг/л соответственно. После приема 250 мг каждые 12 ч Стах- 25-30 мкг/мл. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, включая спинно-мозговую жидкость, грудное молоко, желчь, мокроту, лимфатическую ткань, легкие, асцитическую и синовиальную жидкости, плевральный выпот, проходит через плаценту. В брюшной и

плевральной полости содержится 50-100% от концентрации препарата в сыворотке крови. Метаболизируется до 35% введенной дозы. T<sub>1/2</sub> при нормальной функции почек – 10 ч. Выводится путем клубочковой фильтрации в неизменном виде: 50% через 12 ч, 65-70% в пределах 24-72 ч, небольшие количества – с каловыми массами.

При хронической почечной недостаточности через 2-3 дня могут возникнуть явления кумуляции.

#### Показания для назначения

Туберкулез (хронические формы, препарат резерва, в составе комбинированной терапии);

атипичные микобактериальные инфекции (в т.ч. вызванные *Mycobacterium avium*);

инфекции мочевыводящих путей.

#### Режим дозирования

Внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки ЖКТ – после еды), взрослым – по 0.25 г каждые 12 ч в течение первых 12 ч, затем при необходимости с учетом переносимости дозу осторожно увеличивают до 250 мг каждые 6-8 ч под контролем концентрации препарата в сыворотке крови.

Максимальная суточная доза – 1 г. Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг - по 0.25 г 2 раза/сут. Суточная доза для детей – 0.01-0.02 г/кг (не выше 0.75 г/сут).

#### Побочное действие

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница или сонливость, кошмарные сновидения, тревожность, раздражительность, снижение памяти, парестезии, периферический неврит, тремор, эйфория, депрессия, суицидальная настроенность, психоз, эпилептиформные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обострение хронической сердечной недостаточности у больных, принимавших от 1 до 1.5 г циклосерина в сутки.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея.

Аллергические реакции: (кожная сыпь, зуд), мегалобластная анемия и увеличение уровня аминотрансфераз печени, тошнота, изжога, диарея в особенности у пожилых больных с ранее существовавшими заболеваниями печени.

Прочие: лихорадка, усиление кашля.

#### Противопоказания к применению

Гиперчувствительность; органические заболевания ЦНС; эпилепсия; эпилептические припадки (в т.ч. в анамнезе); нарушения психики (тревожность, психоз, депрессия, в т.ч. в анамнезе); хроническая сердечная недостаточность; хроническая почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин); алкоголизм.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Применяется только в случаях жизненно важной необходимости.

### Применение при нарушениях функции почек

Противопоказание: хроническая почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин).

При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг, и у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы передозировки, уровень препарата в крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо корректировать таким образом, чтобы поддерживать уровень препарата в крови ниже 30 мг/л.

### Применение у детей

С осторожностью применять в детском возрасте.

### Применение у пожилых пациентов

Пациентам старше 60 лет – по 0.25 г 2 раза/сут.

### Особые указания

Перед началом терапии циклосерином необходимо выделить культуры микроорганизмов и определить чувствительность штаммов к данному препарату. В случае туберкулезной инфекции необходимо определить чувствительность штамма к другим противотуберкулезным препаратам.

Лечение циклосерином необходимо отменить или следует уменьшить дозу, если у пациента развиваются аллергический дерматит или симптомы поражения центральной нервной системы, а именно: головная боль, головокружение, сонливость, спутанность сознания, тремор, периферические парезы, дизартрия, судороги и психоз. Ввиду низкого терапевтического индекса циклосерина опасность развития судорог увеличивается у больных хроническим алкоголизмом.

Отравление обычно наблюдается при концентрациях препарата в крови более 30 мг/л, что может быть результатом передозировки или нарушенного клиренса почек. При приеме препарата следует контролировать гематологические показатели, функцию почек (концентрацию креатинина и азота мочевины в крови), концентрацию препарата в крови и функцию печени.

При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг и у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы передозировки, уровень препарата в крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо корректировать таким образом, чтобы поддерживать уровень препарата в крови ниже 30 мг/л.

Для профилактики симптомов поражения центральной нервной системы, в частности, судорог, состояния возбуждения или тремора, возможно использование противосудорожных или седативных препаратов. Пациенты, получающие более 500 мг циклосерина в сутки, должны находиться под непосредственным наблюдением врача из-за возможного развития подобных симптомов. Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту по 500 мг 3-4 раза/сут (до еды), и ежедневным в/м введением

натриевой соли АТФ (1 мл 1% раствора), а также пиридоксина в дозе 200-300 мг/сут.

Для профилактики побочных нейротоксических эффектов назначают психотропные препараты бензодиазепинового ряда диазепам (5 мг) или феназепам (1 мг) на ночь, а также парацетам в дозе 800 мг 2 раза/сут. В некоторых случаях применение циклосерина может вызвать развитие недостаточности витамина В12 и/или фолиевой кислоты, мегалобластной и сидеробластной анемий. В случае возникновения анемии во время лечения необходимо провести соответствующее обследование и лечение пациента.

Следует ограничить психическое напряжение пациентов и исключить возможные факторы перегрева (пребывание на солнце с непокрытой головой, горячий душ).

В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином рекомендуется его сочетание с другими противотуберкулезными лекарственными средствами. Влияние приема циклосерина на способность вождения автомобиля и использования механизмов не установлено.

#### Лекарственное взаимодействие

Увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита, требуется увеличение дозы пиридоксина). Этанол увеличивает риск развития эпилептических припадков, особенно у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

Этионамид повышает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно судорожного синдрома.

Изониазид увеличивает частоту возникновения головокружения, сонливости.

#### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, недоступных для детей.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

### **Теризидон (Terizidon) – Trd**

Активное вещество: теризидон (terizidone)

Лекарственная форма

Теризидон Капсулы 250 мг

Капсулы твердые желатиновые, непрозрачные, светло-зеленого цвета, размер №0; содержимое капсул – порошок от белого до слегка желтоватого цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

#### Фармакологическое действие

Теризидон – химиотерапевтическое средство для перорального приема, обладающее бактериостатическим эффектом и широким спектром действия.

Теризидон эффективен против *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, а также *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermis*. К этому препарату чувствительны, также *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa*. Уровень минимальной эффективной концентрации для микобактерий составляет 10-40 мг/л, для стафилококков – 8-32 мг/л, а для грамотрицательных бактерий, имеющих клиническое значение – 50-250 мг/л.

Чувствительность микобактерий превышает 90%. Чувствительность других бактерий в некоторых случаях колеблется в значительных пределах и установлена только для стафилококков (более 90%) и *Streptococcus faecalis* (81 %).

Развитие вторичной устойчивости наблюдается редко. Между теризидоном и другими противотуберкулезными препаратами не наблюдается перекрестная устойчивость.

#### Фармакокинетика

После перорального применения препарат почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 часа. Прием пищи не влияет на скорость всасывания.  $T_{1/2}$  – 21 ч. В организме теризидон метаболизируется незначительно, в основном, выводится почками путем клубочковой фильтрации и лишь в незначительных количествах с фекалиями.

#### Показания для назначения

Туберкулез (различные формы и локализации), в комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

#### Режим дозирования

Внутрь. Рекомендуемая суточная доза для взрослых и подростков старше 14 лет составляет 750-1000 мг (пациентам с массой тела до 60 кг рекомендуется применять по 250 мг (1 капсула) 3 раза в день, пациентам с массой тела свыше 60 кг – по 250 мг (1 капсула) 4 раза в день). Капсулы лучше всего проглатывать целиком во время еды, запивая их небольшим количеством жидкости, с равными промежутками времени в течение суток (по одной капсуле каждые 6-8 ч). Непереносимость препарата можно предотвратить, постепенно повышая дозу до оптимальной величины.

#### Побочное действие

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница и чувство опьянения. В единичных случаях – эпилептиформные судороги, депрессия, психоз.

Со стороны ЖКТ: боль в животе, метеоризм и диарея отмечаются редко или в единичных случаях. Чаще всего они слабо выражены и обычно быстро проходят после прекращения терапии. Очень редко: аллергические реакции и экзантема.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к теризидону или циклосерину; гиперчувствительность;

органические заболевания центральной нервной системы; хроническая сердечная недостаточность; хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин); выраженный церебральный склероз; алкоголизм; детский возраст до 14 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение при беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Теризидон выделяется с грудным молоком, на время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Применение при нарушениях функции почек

Противопоказан при хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).

Применение у детей

Противопоказан в детском возрасте до 14 лет.

Особые указания

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Пациентам, принимающим препарат, следует воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

Передозировка

Данных о передозировке опубликовано не было.

В случае передозировки необходимо прекратить прием препарата.

Лечение: симптоматическое, активированный уголь. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин, при возникновении судорог – противоэпилептические препараты. Теризидон может выводиться путем гемодиализа.

Лекарственное взаимодействие

Следует избегать назначения фторхинолонов и других препаратов, оказывающих неблагоприятное действие на центральную нервную систему.

В случае одновременного приема с изониазидом вероятно усиление тенденции к развитию судорог. Не применять вместе с циклосерином, так как повышается риск развития побочного действия.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

**Этионамид (Ethionamide) - Eto**

Активное вещество: этионамид (ethionamide)

Лекарственная форма

Этионамид Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядра таблетки желтого цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

#### Фармакологическое действие

Механизм действия точно неизвестен. По-видимому, этионамид подавляет синтез белков микобактерий. Оказывает бактериостатическое действие на *Mycobacterium tuberculosis*.

Усиливает фагоцитоз в очаге туберкулезного воспаления, что способствует его рассасыванию. В процессе лечения туберкулостатическая активность этионамида снижается.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь этионамид быстро всасывается из ЖКТ. При дозе 250 мг С<sub>тах</sub> в плазме крови достигается через 1-3 ч и составляет около 2 мкг/мл. Широко распределяется в тканях и жидких средах организма. Проникает через плацентарный барьер, через интактные мозговые оболочки. В спинномозговой жидкости определяется в концентрациях, эквивалентных сывороточным.

Метаболизируется в печени с образованием активного сульфоксидного метаболита и неактивных метаболитов. Выводится с желчью 70-80%, с мочой – 20-30% (менее 1% – в неизмененном виде).

#### Показания для назначения

Туберкулез легких (в случае непереносимости или неэффективности других противотуберкулезных препаратов).

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

При приеме внутрь начальная доза для взрослых составляет 250 мг/сут, через 5 дней дозу увеличивают до 500 мг/сут, еще через 5 дней – до 0.75-1 г/сут.

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1 г.

Детям назначают в дозах из расчета 10-20 мг/кг массы тела в сутки.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: потеря аппетита, тошнота, рвота, сухость во рту или гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, повышение активности печеночных трансаминаз; редко – выраженные нарушения функции печени с признаками гепатита и желтухи.

Со стороны нервной системы: полиневропатия, головная боль, головокружение, нарушение концентрации внимания, расстройства психики, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, гипотиреоз, гинекомастия; редко – нарушение менструального цикла, импотенция, гипотиреоз.

Прочие: аллергические реакции, пеллагроподобные реакции в комбинации с нарушениями со стороны ЦНС, слабость, тахикардия, нарушения со стороны костного мозга.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к этионамиду; печеночная недостаточность, острый гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, хронический алкоголизм; беременность, период грудного вскармливания.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

#### Применение у детей

Возможно применение у детей по показаниям, в рекомендуемых соответственно возрасту дозах и схемах.

#### Применение у пожилых пациентов

У пациентов в возрасте старше 60 лет требуется коррекция режима дозирования.

#### Особые указания

Перед началом терапии следует исследовать *in vitro* чувствительность недавно выделенной у пациента культуры *Mycobacterium tuberculosis* к этионамиду.

Этионамид применяют только в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. Нецелесообразно применение этионамида в комбинации с протионамидом, т.к. у микобактерий туберкулеза существует перекрестная резистентность к этим средствам.

Перед применением этионамида и через каждые 2-4 недели лечения необходимо контролировать активность трансаминаз печени. В случае совместного применения с пиперазином необходим более частый, чем обычно контроль функции печени.

Гепатотоксичность этионамида зависит от имеющихся нарушений функции печени, таких как повреждение печени в результате алкоголизма или после оперативных вмешательств. Эти побочные эффекты отмечаются особенно часто при комбинированной терапии с изониазидом, рифампицином и пиперазином.

Следует избегать совместного приема препаратов, обладающих гепатотоксическим действием.

Во время приема этионамида назначают пиридоксин для предупреждения развития периферического неврита.

У пациентов в возрасте старше 60 лет и пациентов с массой тела менее 50 кг требуется коррекция режима дозирования.

Употребление алкоголя на фоне применения этионамида приводит к угнетению ЦНС.

#### Лекарственное взаимодействие

При комбинированной терапии туберкулеза следует принимать во внимание аддитивный гепатотоксический эффект отдельных препаратов. Это особенно относится к комбинации этионамида с изониазидом, рифампицином и пиперазидом.

При одновременном применении этионамида и цикloserина повышается риск возникновения нейротоксических побочных эффектов (особенно у пациентов, имеющих в анамнезе неврологические или психические нарушения).

Одновременный прием других противотуберкулезных препаратов, оказывающих действие на ЦНС, таких как изониазид или цикloserин, а также одновременное употребление алкоголя, может привести к усилению побочных эффектов со стороны ЦНС.

При одновременном применении этионамида и пероральных гипогликемических препаратов усиливается гипогликемическое действие последних.

#### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, недоступных для детей.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

### **Протионамид (Prothionamide) - Pto**

Активное вещество: протионамид (prothionamide)

Протионамид Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

#### Фармакологическое действие

По химической структуре близок к этионамиду. Действует бактериостатически. Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь протионамид хорошо всасывается из ЖКТ. Стах в плазме крови достигается через 2 ч. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма, включая спинномозговую жидкость. Метаболизируется с образованием 2 метаболитов – активного сульфоксидного и неактивного. Выводится с мочой, менее 1% в виде неизмененного вещества.

#### Показания для назначения

Туберкулез (при резистентности к терапии или непереносимости препаратов I ряда).

### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Для приема внутрь у взрослых применяют в начальной дозе по 250 мг 3 раза/сут, затем – по 500 мг 2 раза/сут. Для детей суточная доза составляет 10-20 мг/кг.

### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, металлический привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нарушения сна, состояние возбуждения, депрессия, тревога; редко – головокружение, сонливость, головная боль, астения; в единичных случаях – периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, тахикардия.

### Противопоказания к применению

Острый гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, беременность.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказан к применению при беременности.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

### Применение при нарушениях функции печени

Противопоказан при остром гепатите, циррозе печени.

С осторожностью применяют при тяжелых нарушениях функции печени. В период лечения необходимо контролировать функцию печени не менее 1 раза в месяц.

### Применение у детей

Для детей суточная доза составляет 10-20 мг/кг.

### Особые указания

В период лечения необходимо контролировать функцию печени не менее 1 раза в месяц.

С осторожностью применяют у пациентов с сахарным диабетом, при тяжелых нарушениях функции печени.

### Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении с изониазидом повышается уровень протионамида в плазме крови.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, недоступных для детей.

### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## **Перхлозон® (Perchlozon)/ Тиоуреидоимнометилпиридиния перхлорат – Трр**

Активное вещество: тиоуреидоимнометилпиридинияперхлорат

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: 200мг, 400мг

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

### Фармакологическое действие

Противотуберкулезное средство. Механизм действия не установлен. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. Обладает выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, в том числе устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам.

Перхлозон – малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Механизм действия окончательно не установлен, изучение продолжается.

### Фармакокинетика

После приема внутрь Перхлозон быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время достижения максимальной концентрации в крови (ТС<sub>max</sub>) 1.5-3 часа. После однократного приема внутрь в дозах 400 мг, 800 мг, 1200 мг и 1600 мг максимальная концентрация в крови (С<sub>max</sub>) составляет 2.61±0.34 мкг/мл, 5.07±0.69 мкг/мл, 5.42±0.65 мкг/мл и 8.17±1.91 мкг/мл соответственно.

Период полувыведения составляет 12-27 часов. Время установления стационарной концентрации (C<sub>ss</sub>) активного вещества в крови при продолжительном применении – 14 дней. Концентрация активного вещества в крови при курсовом приеме препарата (1 раз в сутки), измеренная за 15 минут до приема очередной дозы составляет 23,4 мкг на 1 мл плазмы крови.

Пути метаболизма активного вещества не установлены, изучение продолжается.

### Показания для назначения

Туберкулез легких, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

### Режим дозирования

Внутрь, после приема пищи 1 раз в сутки.

Препарат назначают взрослым из расчета 9,5-12,5 мг/кг/сутки: при массе тела менее 50 кг - 400-600 мг/сутки; с массой тела 50-80 кг – 800-1000 мг/сутки; с массой тела более 80 кг - не более 1200 мг/сутки.

### Побочное действие

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, потеря сознания, нейропсихические реакции (агрессия, депрессия).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: боль в эпигастральной области, повышение активности "печеночных" трансаминаз, тошнота, рвота.

Аллергические реакции: зуд, сыпь, гиперемия кожи, токсико-аллергические реакции, ангионевротический отек.

Прочие: бронхоспазм, лихорадка, эозинофилия, ощущение жара.

### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любым компонентам препарата; нарушение функции печени и/или почек (возможность применения препарата у данной категории пациентов не изучена); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст (до 18 лет).

### Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

### Применение у детей

Противопоказано детям до 18 лет.

### Особые указания

При развитии аллергических реакций рекомендуется отменить препарат. Для купирования лихорадки не использовать метамизол натрия (анальгин). В случае развития других вышеперечисленных побочных реакций следует рассмотреть возможность снижения дозы до 400 мг/сутки или отмены препарата.

### Лекарственное взаимодействие

Взаимодействие с другими лекарственными средствами изучено недостаточно.

При одновременном применении Перхлозона с другими противотуберкулезными препаратами (изониазидом, амикацином, рифабутином, рифампицином) отмечается усиление активности в отношении микобактерий туберкулеза, при этом необходимо учитывать возможность взаимного потенцирования побочных эффектов.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, недоступных для детей.

### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## **Имипенем+Циластатин (Imipenem+Cilastatin) - Imp**

Активные вещества: имипенем (imipenem) циластатин (cilastatin)

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг+500 мг: стеклянные флаконы.

Порошок для приготовления раствора для инфузий белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы карбапенемов

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик, карбапенем

#### Фармакологическое действие

Имипенем – бета-лактамный антибиотик широкого спектра действия, производное тиенамицина, группы карбапенемов. Является ингибитором синтеза клеточной стенки бактерий и обладает бактерицидным действием в отношении практически всех клинически значимых патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных.

Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазы бактерий. Циластатин ингибирует дегидропептидазу – фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Устойчивость препарата Имипенем + Циластатин к разрушению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его высокую активность в отношении многих микроорганизмов, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, а также анаэробов (*Bacteroides fragilis*), устойчивых к действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

#### Фармакокинетика

После внутривенного (в/в) введения 500 мг имипенема + 500 мг циластатина время достижения максимальной концентрации ( $T_{C_{max}}$ ) в плазме – 20 мин. для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) составляет 21-58 мкг/мл для имипенема и 21-55 мкг/мл для циластатина. В течение 4-6 ч после введения препарата концентрация имипенема снижается до 1 мкг/мл и ниже. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) для каждого из компонентов составляет 1 ч.

Связывание с белками плазмы составляют 20% для имипенема и 40% – для циластатина.

Примерно 70% введенной дозы имипенема выводится почками в течение 10 ч. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 ч после внутривенной инфузии препарата. Около 70-80% циластатина выводится почками в течение 10 ч. после в/в введения препарата. При в/в введении препарата каждые 6 ч. пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема и циластатина в плазме крови или моче не наблюдали. При нарушении функции почек  $T_{1/2}$  имипенема и циластатина увеличиваются.

После в/в введения препарата Имипенем + Циластатин в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентраций имипенема в тканях и средах организма человека:

#### Показания для назначения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей; инфекции мочевыводящих путей; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; бактериальная септицемия; инфекции костей и суставов; инфекции кожи и мягких тканей; бактериальный эндокардит. Туберкулез легких, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

#### Режим дозирования

Средняя терапевтическая доза для взрослых с массой тела большей или равной 70 кг и нормальной функцией почек (КК 70 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> и более) - 1-2 г/сут (в расчете на имипенем), разделенная на 3-4 введения.

#### Побочное действие

Со стороны центральной нервной системы: головокружение, сонливость, миоклония, психические нарушения, галлюцинации, спутанность сознания, судороги, парестезии, энцефалопатия, тремор, головная боль, вертиго.

Со стороны органов чувств: потеря слуха, звон в ушах, нарушение вкуса.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, полиурия, острая почечная недостаточность, изменения цвета мочи.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит, геморрагический колит, гепатит (включая фульминантный), печеночная недостаточность, желтуха, гастроэнтерит, боль в животе, глоссит, гипертрофия сосочков языка, окрашивание зубов или языка, боль в глотке, гиперсаливация, изжога.

Со стороны органов дыхания: чувство дискомфорта в груди, одышка, гипервентиляция.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, лейкоцитоз, базофилия, панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия.

Лабораторные показатели: повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, ЛДГ, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, повышение концентрации азота мочевины; ложноположительный прямой тест Кумбса; снижение гемоглобина и гематокрита, удлинение протромбинового времени; повышение концентрации липопротеинов низкой плотности; гипонатриемия, гиперкалиемия, гипохлоремия; появление белка, эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, повышение концентрации билирубина в моче.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, лихорадка, анафилактические реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, ощущение сердцебиения, тахикардия.

Местные реакции: гиперемия кожи, болезненный инфильтрат в месте введения, флебит/тромбофлебит.

Прочие: кандидоз, зуд влагалища, цианоз, гипергидроз, полиартралгия, астения, жжение за грудиной, боль в грудном отделе позвоночника.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата, а также к другим карбапенемам, бета-лактамам, антибиотикам, пенициллинам и цефалоспорином; хроническая почечная недостаточность при КК менее 5 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> без проведения гемодиализа; ранний детский возраст (до 3 мес); у детей – тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл).

#### Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

#### Условия реализации

Опускают по рецепту.

### **Меропенем (Meropenem) - Мр**

Активное вещество: меропенем (meropenem)

Лекарственные формы

Меропенем Порошок для приготовления раствора для инфузий: 500мг, 1000мг – стеклянные флаконы

Порошок для приготовления раствора для в/в введения белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Клинико-фармакологическая группа: Антибиотик группы карбапенемов

Фармако-терапевтическая группа: Антибиотик, карбапенем

#### Фармакологическое действие

Антибиотик для парентерального применения из группы карбапенемов. Оказывает бактерицидное действие (подавляет синтез клеточной стенки бактерий), легко проникает через клеточную стенку бактерий, устойчив к действию большинства бета-лактамаз.

В отличие от имипенема практически не разрушается в почечных канальцах дегидропептидазой-1 (не нуждается в сочетании с циластатинном – специфическим ингибитором дегидропептидазы-1) и, соответственно, не образуются нефротоксические продукты распада, обладает высоким аффинитетом к белкам, связывающим пенициллин.

Бактерицидные и бактериостатические концентрации практически не различаются.

Взаимодействует с рецепторами – специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки, подавляет транспептидазу, способствует высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий.

Спектр антибактериальной активности меропенема включает в себя большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных штаммов бактерий, так же меропенем активен в отношении микобактерий туберкулезного комплекса.

#### Фармакокинетика

При в/в введении 250 мг в течение 30 мин  $C_{max}$  – 11 мкг/мл, для дозы 500 мг – 23 мкг/мл, 1 г – 49 мкг/мл (абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы для  $C_{max}$  и AUC нет). При увеличении дозы с 0.25 до 2 г клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При в/в болюсном введении в течение 5 мин 500 мг  $C_{max}$  – 52 мкг/мл, 1 г – 112 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 2%.

Хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в т.ч. в цереброспинальную жидкость больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий (бактерицидные концентрации создаются через 0.5-1.5 ч. после начала инфузии). В незначительных количествах проникает в грудное молоко.

Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита.  $T_{1/2}$  – 1 ч., у детей до 2 лет 1.5-2.3 ч. В диапазоне доз 10-40 мг/кг у взрослых и детей наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров. Не кумулирует. Выводится почками – 70% в неизменном виде в течение 12 ч. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 500 мг. У больных с почечной недостаточностью клиренс коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением КК, связанным с возрастом.  $T_{1/2}$  – 1.5 ч. Выводится при гемодиализе.

#### Показания для назначения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе при полимикробных инфекциях (в качестве монотерапии или комбинации с другими антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми лекарственными средствами): инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмонии, включая госпитальные); внутрибрюшные инфекции (в т.ч. осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит); инфекции мочевыводящей системы (в т.ч. пиелонефрит, пиелит); инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометрит); бактериальный менингит;

септицемия. Туберкулез легких, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

#### Режим дозирования

В/в болюсно в разведении стерильной водой для инъекций 10 мл на 500 мг, 15 мг на 1000 мг в течение не менее 5 мин. В/в инфузионно в течение 15-30 мин в разведении до 50-200 мл совместимой инфузионной жидкостью. Доза препарата и длительность терапии устанавливаются в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента. Рекомендуются следующие дозы взрослым: в/в. по 500 мг каждые 8 ч.

#### Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия. желтуха, холестатический гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, ЛДГ; редко – кандидоз полости рта, псевдомембранозный колит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, остановка сердца, тахи- или брадикардия, снижение или повышение АД, обморочные состояния, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, отеки, нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме), гематурия.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, бессонница, сонливость, повышенная возбудимость, агитация, тревожность, депрессия, нарушение сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги.

Лабораторные показатели: эозинофилия, нейтропения, лейкопения; редко – агранулоцитоз, гипокалиемия, лейкоцитоз, обратимая тромбоцитопения, снижение частичного тромбопластинового времени.

Местные реакции: воспаление, флебит, тромбофлебит, болезненность в месте введения.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 3 месяцев (отсутствуют данные об эффективности и переносимости).

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

#### Применение при нарушениях функции печени

Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности "печеночных" трансаминаз и концентрации билирубина.

#### Применение при нарушениях функции почек

При нарушении функции почек дозу корригируют в зависимости от клиренса креатинина.

#### Применение у детей

Противопоказан в детском возрасте до 3 месяцев (отсутствуют данные об эффективности и переносимости).

#### Особые указания

Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамым антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему.

Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности "печеночных" трансаминаз и концентрации билирубина.

В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем, длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов. У лиц с жалобами со стороны ЖКТ, особенно с колитами, необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного колита (токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является одной из основных причин колитов, связанных с антибиотиками), первым симптомом которого может служить развитие диареи на фоне лечения.

При монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя.

Опыта применения препарата у детей с нейтропенией, с первичным или вторичным иммунодефицитом нет.

#### Условия хранения препарата

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C в местах, недоступных для детей.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

### **Парааминосалициловая кислота - ПАСК (PASK)**

Активное вещество: натриевая соль парааминосалициловой кислоты

Лекарственная форма

ПАСК Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг, 1000мг

ПАСК Лиофилизат для приготовления раствор для инфузии 3 г: фл. или бутылки

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы или порошка белого или белого с желтоватым или белого с розоватым или белого с сероватым оттенком цвета

Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

#### Фармакологическое действие

Противотуберкулезное средство, представляет собой натриевую соль аминосалициловой кислоты. Натрия аминосалицилат (пара-аминосалицилат натрия) оказывает бактериостатическое действие. Проявляет активность только в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. По сравнению с другими противотуберкулезными средствами оказывает более слабое действие. При применении в качестве монотерапии к аминосалициловой кислоте быстро развивается устойчивость.

Механизм действия ПАСК связан с угнетением синтеза фолиевой кислоты и с подавлением образования микобактина, компонента бактериальной стенки, что приводит к уменьшению захвата железа *Mycobacterium tuberculosis*. Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.

#### Фармакокинетика

Абсорбция высокая. При воспалении мозговых оболочек проникает в спинномозговую жидкость в умеренной степени. Легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в тканях. Подвергается метаболизму. 50% дозы определяется в моче в виде ацетилированного производного. T<sub>1/2</sub> – 30 мин. Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками.

#### Показания для назначения

Лечение туберкулеза при отсутствии возможности применения других более сильных средств.

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Принимают внутрь. Для взрослых суточная доза составляет 10-12 г, частота приема 2-3 раза/сут. Для детей - 150-300 мг/кг/сут, частота приема 3-4 раза/сут.

#### Побочное действие

Возможно: тошнота, рвота, диарея, гипокалиемия.

Редко: кожные реакции, лихорадка, артралгия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, синдром, сходный с инфекционным мононуклеозом, желтуха, энцефалит, почечная недостаточность, гемолитическая анемия у

пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, агранулоцитоз, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения.

В единичных случаях: психозы.

При длительном применении в высоких дозах: гипотиреоз, зоб.

#### Противопоказания к применению

Почечная и/или печеночная недостаточность, гепатит, цирроз печени, амилоидоз внутренних органов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, эпилепсия, беременность, повышенная чувствительность к аминосалициловой кислоте и ее солям.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности.

Аминосалициловая кислота в небольших количествах выделяется с грудным молоком.

#### Применение у детей

Применяется по показаниям у детей.

#### Применение у пожилых пациентов

Применять с осторожностью, с учетом состояния функции почек.

#### Особые указания

Аминосалициловую кислоту и ее соли следует применять в комбинации с другими противотуберкулезными средствами.

С особой осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функций почек и печени.

В присутствии аминосалицилатов нарушается проведение тестов на глюкозурию, в которых используются реагенты, содержащие медь.

#### Лекарственное взаимодействие

Аминосалициловая кислота повышает  $T_{1/2}$  изониазида.

#### Условия хранения препарата

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C в местах, недоступных для детей.

#### Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.

## 2. Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия применяется для комплексного лечения пациентов и повышения эффективности лечения за счет применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (микобактерию туберкулеза), а на состояние различных систем организма пациента.

Патогенетическая терапия включает немедикаментозные и медикаментозные методы и средства.

Немедикаментозные методы:

- режим;
- лечебное питание;
- воздействие климата и других санаторных факторов;
- коллапсотерапия;
- аэрозольтерапия;
- физиотерапия.

Медикаментозные методы (лекарственная терапия):

- ирригационные растворы;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- препараты для лечения зуда, в т.ч. антигистаминные и анестетики;
- ферментные препараты;
- витамины;
- лекарственные средства, влияющие на обмен веществ.

Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии.

Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом механизмов патогенеза туберкулеза, применения диагностических методов для оценки имеющихся нарушений, возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (методами), прогноза клинической и фармакоэкономической эффективности. Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться различные методы диагностики (клинические, инструментальные, лабораторные).

**Рекомендуется** назначение глутамил-цистеинил-глицин динатрия при лечении пациентов с МЛУ ТБ с целью минимизации риска развития побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов.

**Глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим).** Раствор для инъекций бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты. Форма выпуска стеклянные ампулы с 1 мл препарата, в котором содержится 10 или 30 мг глутамил-цистеинил-глицин динатрия.

Клинико-фармакологическая группа: Иммуномодулятор с системным цитопротекторным эффектом

Фармако-терапевтическая группа: Иммуностимулирующее средство

### Фармакологическое действие

Глутоксим оказывает иммуномодулирующее, гемостимулирующее, детоксицирующее, гепатопротекторное действие, подавляет лекарственную устойчивость опухолевых клеток к антибиотикам антрациклинового ряда, алкилирующим средствам; позволяет преодолеть лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к изониазиду, ассоциированную с генами *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы). Глутоксим потенцирует действие доксорубина на опухолевые клетки, средств химиотерапии (изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, левофлоксацина, катионного антимикробного пептида каталедицина) на *Mycobacterium tuberculosis*.

Иммуномодулирующее действие препарата Глутоксим обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций зависимые сигнальные пути макрофагов, что приводит к повышению: выживаемости и функциональной дееспособности тканевых макрофагов; экзоцитоза подмембранных гранул с внутриклеточно паразитирующими формами *Mycobacterium tuberculosis*; активности лизосомальных ферментов; образования активных форм кислорода; поглощения и гибели микроорганизмов;

секреции цитокинов: интерлейкина 1, интерлейкина 6, ФНО, интерферонов, эритропоэтина, интерлейкина 2; катионных противомикробных пептидов-дефенсинов, каталедицинов.

Гемостимулирующее действие препарата Глутоксим обусловлено рецептор-опосредованным усилением костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза.

Детоксицирующий и гепатопротекторный эффекты препарата обусловлены рецептор-опосредованным усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, включая глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, обеспечивающих защиту клеточных структур от токсического действия радикалов.

Глутоксим оказывает прямое ингибирующее действие на активность фактора множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток – белок Р-гликопротеин (Pgp), который определяет устойчивость опухолевых клеток к действию средств химиотерапии, включая антрациклиновые антибиотики, препараты алкилирующего действия.

Глутоксим инициирует реакцию трансформации изониазида – пролекарство, в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту, обладающую бактериостатическим действием на *Mycobacterium tuberculosis*, что позволяет преодолеть лекарственную резистентность *Mycobacterium tuberculosis*, обусловленную негативной трансформацией генов *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы).

Глутоксим стимулирует процессы экзоцитоза везикул из макрофагов с внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами, включая *Mycobacterium tuberculosis*, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин.

Глутоксим усиливает секрецию катионных пептидов – дефенсинов и каталепидинов макрофагами, стимулирует их поглощение микобактериями туберкулеза, определяя опосредованное антибактериальное действие препарата.

#### Фармакокинетика

**Всасывание.** Относится к группе естественных метаболитов, что определяет особенности его метаболизма существующими клеточными ферментативными системами. После в/м, в/в или п/к введения биодоступность превышает 90%. Отмечается линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. Стах после в/в введения достигается в течение 2-5 мин, после в/м введения - в течение 7-10 мин.

**Метаболизм и выведение.** Как естественный продукт пептидной природы метаболизируется в органах и тканях организма. Выводится с мочой.

#### Режим дозирования

Взрослым препарат вводят в/в, в/м и п/к в дозе 5-40 мг ежедневно в зависимости от тяжести заболевания. Курсовая доза – 50-300 мг.

При туберкулезе (в составе комплексной терапии) препарат назначают в/м по 60 мг 1 раз/сут ежедневно в первые 10 дней, последующие 20 дней Глутоксим вводят в/м в дозе 60 мг через день. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1-6 мес.

#### Побочное действие

Возможно: в отдельных случаях - повышение температуры тела (37.1-37.5°C), болезненность в месте введения препарата (для уменьшения болезненности возможно введение препарата одновременно с 1-2 мл 0.5% раствора новокаина).

#### Противопоказания к применению

Беременность; период лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к компонентам препарата.

#### Лекарственное взаимодействие

Глутоксим при сочетанном применении потенцирует бактериостатический эффект изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, левофлоксацина на *Mycobacterium tuberculosis*, антрациклинового антибиотика доксорубицина, алкилирующего средства – этопозиды на опухолевые клетки.

Допускается назначение отдельных компонентов препарата Глутоксим: глицина и глутаминовой кислоты.

**Рекомендуется** назначение глюкокортикоидов (преднизолон) в качестве адъювантной терапии при лечении пациентов с МЛУ ТБ в следующих случаях: при туберкулезе центральной нервной системы, милиарном туберкулезе, серозитах (плеврит, перикардит) туберкулезной этиологии.

**Преднизолон.** Выпускается в форме таблеток для перорального приема или раствора для внутривенного или внутримышечного введения в стеклянных ампулах.

Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской с двух сторон и гравировкой "P" на одной стороне. В 1 таблетке содержится 5 мг активного вещества. Раствор для внутривенного или внутримышечного введения прозрачный, бесцветный или с зеленовато-желтым оттенком. В 1 ампуле содержится 1 мл препарата, который содержит 30 мг активного веществ

Клинико-фармакологическая группа: ГКС для перорального применения

Фармако-терапевтическая группа: Глюкокортикостероид

Фармакологическое действие

Преднизолон – синтетический глюкокортикоидный препарат, дегидрированный аналог гидрокортизона. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, противошоковое действие, повышает чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов к эндогенным катехоламинам.

Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами (рецепторы глюкокортикоидов (ГКС) есть во всех тканях, особенно их, много в печени) с образованием комплекса, индуцирующего образование белков.

Противовоспалительное действие связано с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран (особенно лизосомальных) и мембран органелл. Действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов (Pg) на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу A<sub>2</sub>, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и другое), синтез "провоспалительных цитокинов" (в т.ч. интерлейкин 1, ФНО $\alpha$ ); повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов.

Влияние на белковый обмен: уменьшает количество глобулинов в плазме крови, повышает синтез альбуминов в печени и почках (с повышением коэффициента альбумин/глобулин), снижает синтез и усиливает катаболизм белка в мышечной ткани.

Влияние на липидный обмен: повышает синтез высших жирных кислот и триглицеридов, перераспределяет жир (накопление жира происходит преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеринемии.

Влияние на углеводный обмен: увеличивает абсорбцию углеводов из ЖКТ; повышает активность глюкозо-6-фосфатазы (повышение поступления глюкозы из печени в кровь); увеличивает активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы и синтез аминотрансфераз (активация глюконеогенеза); способствует развитию гипергликемии.

Влияние на водно-электролитный обмен: задерживает ионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) и воду в организме, стимулирует выведение ионов калия ( $\text{K}^+$ ) (минералокортикоидная активность), снижает абсорбцию ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) из ЖКТ, вызывает "вымывание" ионов кальция из костей и повышение его почечной экскреции, снижает минерализацию костной ткани.

Иммунодепрессивное действие обусловлено вызываемой инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2; гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител.

Противоаллергическое действие развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления развития лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.

При обструктивных заболеваниях дыхательных путей действие обусловлено, главным образом, торможением воспалительных процессов, предупреждением или уменьшением выраженности отека слизистых оболочек, снижением эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя эпителия бронхов и отложением в слизистой оболочке бронхов циркулирующих иммунных комплексов, а также торможением эрозирования и десквамации слизистой оболочки. Повышает чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов бронхов мелкого и среднего калибра к эндогенным катехоламинам и экзогенным симпатомиметикам, снижает вязкость слизи за счет уменьшения ее продукции. Подавляет синтез и секрецию АКГГ и вторично – синтез эндогенных ГКС.

#### Фармакокинетика

Всасывание. При приеме внутрь преднизолон хорошо всасывается из ЖКТ. Стах в крови достигается через 1-1.5 ч после перорального приема.

Распределение. До 90% преднизолон связывается с белками плазмы крови: транскортином (кортизолсвязывающим глобулином) и альбумином.

Метаболизм. Преднизолон метаболизируется в печени, частично в почках и других тканях, в основном путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами. Метаболиты неактивны.

Выведение. Выводится с желчью и почками путем клубочковой фильтрации и на 80-90% реабсорбируется канальцами. 20% дозы выводится почками в неизмененном виде. T<sub>1/2</sub> из плазмы крови после перорального приема составляет 2-4 ч.

#### Режим дозирования

Всю суточную дозу препарата рекомендуется принимать однократно или двойную суточную дозу – через день с учетом циркадного ритма эндогенной секреции ГКС в интервале от 6 до 8 ч утра. Суточную дозу препарата Преднизолон следует принимать после еды (завтрака). Высокую суточную дозу можно распределить на 2-4 приема, при этом по утрам следует принимать большую дозу.

#### Побочное действие

Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения преднизолон.

Инфекционные и паразитарные заболевания: оппортунистическая инфекция, маскирование клинических симптомов инфекций, кандидозный эзофагит.

Со стороны иммунной системы: кожная сыпь, зуд, анафилактический шок.

Со стороны эндокринной системы: снижение толерантности к глюкозе, "стероидный" сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, мышечная слабость, стрии), гирсутизм, задержка полового развития у детей, повышенная потребность в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у пациентов с сахарным диабетом.

Со стороны обмена веществ и питания: повышенное выведение ионов кальция, гипокальциемия, увеличение массы тела, отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков), повышенная потливость, повышение или снижение аппетита.

Нарушения, обусловленные минералокортикоидной активностью: задержка жидкости и ионов натрия в организме (периферические отеки), гипернатриемия, гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Нарушения психики: суицидальные мысли, неадекватное поведение, раздражительность, спутанность сознания, перепады настроения, делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, нервозность или беспокойство, бессонница.

Со стороны нервной системы: амнезия, повышение внутричерепного давления, псевдоопухоль мозжечка, головная боль, судороги, когнитивные расстройства, эпидуральный липоматоз.

Со стороны органа зрения: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекционных заболеваний глаз, трофические изменения роговицы, экзофтальм, центральная серозная хориоретинопатия, глаукома.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: головокружение, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия (вплоть до остановки сердца); развитие (у предрасположенных пациентов) или прогрессирование хронической сердечной недостаточности, изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, тромбозы. При остром и подостром инфаркте миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы. Повышение АД, гиперкоагуляция, тромбоэмболия (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии), телеангиоэктазии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, "стероидная" язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения и перфорация стенки ЖКТ, нарушение пищеварения, метеоризм, икота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны кожи и подкожных тканей: замедленное заживление ран, петехии, экхимозы, истончение кожи, гипер- или гипопигментация, угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидоза.

Со стороны костно-мышечной системы: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости), разрыв сухожилий мышц, "стероидная" миопатия, снижение мышечной массы (атрофия).

#### Противопоказания к применению

гиперчувствительность к преднизолону или к любому из вспомогательных веществ;

дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

системный микоз;

одновременное применение живых и ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата;

инфекция глаз, обусловленная вирусом простого герпеса (из-за риска перфорации роговицы);

период грудного вскармливания;

детский возраст до 3 лет.

Применение препарата у пациентов с острым или подострым инфарктом миокарда не рекомендуется в виду риска распространения очага некроза, замедления формирования рубцовой ткани, и, как следствие этого, разрыва сердечной мышцы.

#### Лекарственное взаимодействие

Одновременное применение преднизолона с:

- индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин, фенитоин, теофиллин, эфедрин, карбамазепин, аминоглутетимид, примидон, рифабутин) – приводит к снижению его концентрации в плазме крови;
- мифепристоном – уменьшение действия преднизолона на протяжении 3-4 дней после приема мифепристора;
- метотрексатом – повышение токсичности метотрексата вследствие уменьшения метаболизма преднизолона;
- этопозидом – повышение эффективности и усиление токсического действия этопозида вследствие ингибирования его метаболизма в печени под влиянием преднизолона;
- диуретиками (особенно "тиазидными" и ингибиторами карбоангидразы) и амфотерицином В – может привести к усилению выведения из организма ионов калия (K<sup>+</sup>);
- натрийсодержащими препаратами - может привести к развитию отеков и повышению АД;
- амфотерицином В – увеличивается риск развития сердечной недостаточности;
- сердечными гликозидами – ухудшается их переносимость и повышается вероятность развития желудочковой экстрасистолии (из-за вызываемой гипокалиемии);
- непрямые антикоагулянтами – ослабляет (реже усиливает), их действие (требуется коррекция дозы);
- антикоагулянтами и тромболитиками – повышается риск развития кровотечений из язв в ЖКТ;
- этанолом и НПВП – повышается риск возникновения эрозивно-язвенных поражений в ЖКТ и развития кровотечений (в комбинации с НПВП при лечении артритов возможно снижение дозы ГКС из-за суммирования терапевтического эффекта);
- парацетамолом – возрастает риск развития гепатотоксичности (индукция печеночных ферментов и образования токсичного метаболита парацетамола);
- ацетилсалициловой кислотой – ускоряет ее выведение и снижает концентрацию в крови (при отмене преднизолона концентрация салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития нежелательных реакций);
- инсулином и пероральными гипогликемическими препаратами, гипотензивными средствами – уменьшается их эффективность;
- витамином D – снижается его влияние на всасывание ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) в кишечнике;

- соматотропным гормоном – снижает его эффективность;
- празиквантелом – снижает его концентрацию;
- м-холиноблокаторами (включая антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты с м-холиноблокирующей активностью) и нитратами – способствует повышению внутриглазного давления
- изониазидом и мексилетином – увеличивает их метаболизм (особенно у "медленных" ацетиляторов), что приводит к снижению их плазменных концентраций.

Ингибиторы карбоангидразы и "петлевые" диуретики могут увеличивать риск развития остеопороза.

Индометацин, вытесняя преднизолон из связи с альбумином, увеличивает риск развития его нежелательных реакций.

АКТГ усиливает действие преднизолона.

Эргокальциферол и паратгормон препятствуют развитию остеопатии, вызываемой преднизолоном.

Циклоспорин и кетоконазол, замедляя метаболизм преднизолона, могут в ряде случаев увеличивать его токсичность.

Одновременное применение андрогенов и стероидных анаболических препаратов с преднизолоном способствует развитию периферических отеков и гипертонии, появлению угрей.

Эстрогены и пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы снижают клиренс преднизолона, что может сопровождаться усилением выраженности его действия.

Митотан и другие ингибиторы функции коры надпочечников могут обуславливать необходимость повышения дозы преднизолона.

При одновременном применении с живыми противовирусными вакцинами и на фоне других видов иммунизаций – увеличивает риск активации вирусов и развития инфекций.

Антипсихотические средства (нейролептики) и азатиоприн повышают риск развития катаракты при применении преднизолона.

Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций и лимфомы или других лимфопролиферативных заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр.

Одновременное применение антацидов снижает всасывание преднизолона.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами снижается, а с тиреоидными гормонами – повышается клиренс преднизолона.

**Рекомендуется** назначение тиамина. У больных туберкулезом легких нарушается также обеспеченность витамином В1 – тиамином и возникает его дефицит. Степень его зависит, прежде всего, от клинической формы туберкулеза, от незначительной при туберкулемах до выраженной при диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе, а также от фазы и распространенности процесса.

Тиамин. Раствор для внутримышечных инъекций.

В 1 мл препарата содержится 25 мг или 50 мг тиамин гидрохлорида.

Клинико-фармакологическая группа: Витамин группы В

Фармако-терапевтическая группа: Витамин

#### Фармакологическое действие

Витамин В1, относится к водорастворимым витаминам. В организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксылазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Витамин В1 играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ. Перед всасыванием тиамин высвобождается из связанного состояния пищеварительными ферментами. Через 15 мин тиамин определяется в крови, а через 30 мин – в других тканях. В крови содержание тиамин сравнительно низкое, при этом в плазме обнаруживается преимущественно свободный тиамин, в эритроцитах и лейкоцитах – его фосфорные эфиры.

Распределение в организме достаточно широкое. Отмечено относительное преобладание содержания тиамин в миокарде, скелетных мышцах, нервной ткани и печени, что связано, по-видимому, с повышенным потреблением тиамин этими структурами. Половина общего количества тиамин содержится в поперечно-полосатых мышцах (включая миокард) и около 40% во внутренних органах.

Наиболее активным из фосфорных эфиров тиамин является тиаминдифосфат. Это соединение обладает коферментной активностью и играет основную роль в участии тиамин в обмене жиров и углеводов.

Выводится через кишечник и почками.

#### Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Применяют внутрь и в/м. Дозу, способ и схему применения, длительность терапии определяют индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации, возраста пациента и применяемой лекарственной формы.

#### Побочное действие

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, отек Квинке; в единичных случаях – анафилактический шок.

Прочие: потливость, тахикардия, болезненность в месте введения.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к тиамину; детский возраст – в зависимости от лекарственной формы.

### Лекарственное взаимодействие

Физиологической функцией витаминов В1 и В6 является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, мышечную и сердечно-сосудистую системы.

Этанол резко снижает всасывание тиамин (концентрация в крови может уменьшиться на 30%).

Длительное лечение противосудорожными препаратами может привести к дефициту тиамин.

Тиамин полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты.

Тиамин нестабилен в щелочном и нейтральном растворах; назначение с карбонатами, цитратами, барбитуратами, препаратами меди не рекомендовано.

**Рекомендуется** назначение пиридоксина. При туберкулезной инфекции наступает дефицит пиридоксина. Кроме того некоторые противотуберкулезные препараты нарушают метаболизм витамина В6.

Пиридоксин. Раствор для внутривенного или внутримышечного введения.

В 1 мл препарата содержится 50мг пиридоксина гидрохлорида.

Клинико-фармакологическая группа: Витамин группы В

Фармако-терапевтическая группа: Витамин

### Фармакологическое действие

Витамин В6. Играет важную роль в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме пиридоксин является коферментом большого количества ферментов, действующих на неокислительный обмен аминокислот (в т.ч. на процессы декарбоксилирования, переаминирования). Пиридоксин участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Играет важную роль в обмене гистамина. Способствует нормализации липидного обмена.

### Фармакокинетика

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат). С белками плазмы связывается пиридоксальфосфат на 90%. Распределение преимущественно в печени, меньше – в мышцах, печени и ЦНС. Проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. Т<sub>1/2</sub> – 15-20 дней. Выводится почками (при в/в введении с желчью – 2%), а также гемодиализом.

Показания активных веществ препарата Пиридоксин

Для приема внутрь: лечение гипо- и авитаминоза В6. В комплексной терапии заболеваний нервной системы (невралгии, синдром Меньера); в дерматологии (дерматиты, в т.ч. атопический и себорейный; опоясывающий герпес, нейродермиты, псориаз, экссудативный диатез); сидеробластной анемии; острых и хронических гепатитов.

Для парентерального применения: гипо- и авитаминоз В6; врожденный пиридоксинзависимый судорожный синдром у новорожденных; профилактика и лечение нейротоксичности изониазида и других производных гидразида изоникотиновой кислоты. В составе комплексной терапии заболеваний нервной системы: паркинсонизм, параличи центрального или периферического происхождения, болезнь Литтла, болезнь и синдром Меньера, морская и воздушная болезнь, радикулит, невралгия, невриты.

#### *Режим дозирования*

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Применяют внутрь и парентерально (п/к, в/м или в/в). Дозу, способ и схему применения, длительность терапии определяют индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации, возраста пациента и применяемой лекарственной формы; при проведении комбинированной терапии дозы пиридоксина также зависят от компонентов применяемой комбинации.

#### *Побочное действие*

В отдельных случаях: аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты.

Возможно: аллергические реакции, повышение кислотности желудочного сока, боли в эпигастральной области, появление чувства сдавления в конечностях – симптом "чулок" и "перчаток", снижение лактации; при быстром введении – судороги.

#### *Противопоказания к применению*

Повышенная чувствительность к пиридоксину; детский возраст - в зависимости от лекарственной формы.

#### *Лекарственное взаимодействие*

При одновременном применении с гормональными контрацептивами возможно повышение концентрации пиридоксина в плазме крови.

При одновременном применении пиридоксин потенцирует действие диуретиков.

При одновременном применении с леводопой уменьшаются или полностью угнетаются эффекты леводопы.

При одновременном применении с изоникотингидразидом, пеницилламином, циклосерином возможно уменьшение эффективности пиридоксина.

При одновременном применении с фенитоином, фенобарбиталом возможно уменьшение концентраций в плазме крови фенитоина и фенобарбитала.

Пиридоксин можно применять в сочетании с сердечными гликозидами (пиридоксин способствует повышению синтеза сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой, а также калия и магния аспарагинатом.

Пиридоксин предупреждает или уменьшает токсические проявления, в т.ч. поражения печени, наблюдающиеся при применении изониазида и других противотуберкулезных препаратов.

Фармацевтически несовместим с тиамином (В1) и цианокобаламином (В12).

Одновременное применение пиридоксина с циклосерином, этионамидом, гидралазином, азатиоприном, хлорамбуцилом, кортикотропином, циклофосфамидом, циклоспорином, меркаптопурином, изониазидом, пеницилламином может вызвать анемию и невропатию.

*Допускается назначение* комбинированных препаратов витаминов группы В в инъекционной и таблетированой формах.

### **3. Задачи для самоконтроля**

#### **Задача 1**

Пациент К. 1973 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (+) МЛУ МБТ (St, H, R, E) A15.0 1ГДУ

Осложнения: ДН III степени. Диффузный пневмофиброз. Эмфизема легких.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет I типа. Ангиопатия. Полинейропатия. Энцефалопатия смешанного генеза. Хроническое легочное сердце. ХСН IIА ФК III.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

#### **Задача 2**

Пациент Г. 1987 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (+) МЛУ МБТ (St, H, R, E, Z, Et, Cap) A15.0 1ГДН

Осложнения: ДН III степени, кровохарканье.

Сопутствующие заболевания: Дисметаболическая кардиомиопатия. ХСН IIА ФКII по NYHA ХОБЛ, средней степени тяжести. Хронический вирусный гепатит С.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

#### **Задача 3**

Пациент У. 1985 года рождения. Рецидив ТБ. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (+) МЛУ МБТ (St, H, R, E, K) A15.0 1ГДН

Осложнения: Хронический метатуберкулезный диффузный обструктивный бронхит, средне – тяжелое течение, стадия обострения. Дыхательная недостаточность II степени.

Сопутствующие заболевания: Хроническая двухсторонняя сенсоневральная тугоухость. Хронический гастрит, стадия обострения. Рефлюкс эзофагит, стадия обострения.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

#### **Задача 4**

Пациент С. 1980 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Генерализованный туберкулез: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (+) МЛУ МБТ (H, R, Cap) A15.0 Туберкулез периферических лимфатических узлов (подмышечных, поднижнечелюстных, паховых), активный A18.2 1ГДУ

Осложнения: Хроническая дыхательная недостаточность 2-3 степени.

Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция стадия 4Б, прогрессирование B22.2 B21.2

Дисметаболическая кардиомиопатия. Синусовая тахикардия симптоматическая.

ХСН-I ФКI по NYHA. Хронический вирусный гепатит C, с клинико-биохимической активностью Iст.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 5**

Пациент Ш. 1986 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ (+) ШЛУ МБТ (St, H, R, E, Am, Ofx, Et) A15.0 1ГДН

Осложнения: ДН II-III степени

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет II типа, декомпенсированный

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 6**

Пациентка Д. 1956 года рождения. Заболела ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада МБТ (+) ЛУМБТ к R. A16.0 1ГДУ

Осложнения: ДНII степени.

Сопутствующие заболевания: ВИЧ инфекция, стадия 4Б, прогрессирование без АРТ.

Хроническая ишемия головного мозга, декомпенсация, Деменция в связи со смешанным заболеванием (сосудистое, интоксикационное, дисметаболическое). Без дополнительных симптомов с нарушением функции тазовых органов.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 7**

Пациент К. 1963 года рождения. Рецидив ТБ. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Генерализованный туберкулез: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. Туберкулезный спондилит L1-L3.

МБТ (-) ШЛУ МБТ (St, R, H, E, Cap, Am, Ofx) A15.2 1ГДН

Состояние после операций по поводу туберкулезного спондилита от 27.12.2016г, 18.07.2017 и 26.08.2017г. Осложнения: ДН II степени

Сопутствующие заболевания: Миокардиодистрофия смешанного генеза. ХСН 2Б,ФКЗ.. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический гастродуоденит. Хронический левосторонний кохлеарный неврит.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 8**

Пациент Т. 1996 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (+) МЛУ МБТ (St, H, R, E, Z, Am, Cap, K, Ofx, Lfx, Mfx) A15.0 1ГДН

Осложнения: ДН II степени, кровохарканье.

Сопутствующие заболевания: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический гастродуоденит. Гонартроз 2-3степени правого коленного сустава.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 9**

Пациент С. 1989 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Инфильтративный туберкулез S6 левого легкого в фазе распада МБТ (+) ШЛУ МБТ (St, H, R, E, Z, Ofx, Lfx, K, Cap, Am, Mfx) A15.0 1ГДН

Осложнение: ДН II степени, кровохарканье

Сопутствующие заболевания: Рефлюкс гастрит. Рефлюкс эзофагит.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 10**

Пациент П. 1976 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Генерализованный туберкулез: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (+) ШЛУ МБТ (St, R, H, E, K, Ofx, Lfx) A15.0 1ГДН Туберкулезный спондилит Th12-L1. Состояние после операции по поводу туберкулезного спондилита от марта 2020г: некроэктомия тел L2, имплантация титанового МЭШ в сегменте Th12-L1.

Осложнения: ДН II степени. Эмфизема легких.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С. Токсическое поражение печени и почек от декабря 2021г. Дилатационная кардиомиопатия Хроническое легочное сердце, ХСН ПА, ФК III. Хронический гастрит. Дуаденогастральный рефлюкс. Рубцовая деформация привратника желудка. Катальный бульбит. Хронический пиелонефрит.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 11**

Пациент Х. 1966 года рождения. Рецидив ТБ. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого оперированного легкого в фазе инфильтрации. Состояние после резекции S1-2, S6, S10 правого легкого от 2003 года. МБТ (+) МЛУ МБТ (St, H, R, E, K, Cap, Am) ИГДУ А15.2

Осложнения основного заболевания: ДН II-III степени клинически. Бронхоплеврокожный свищ справа от 2003 года. Хроническая эмпиема плевры.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 12**

Пациент Б. 1975 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации

МБТ (+) ШЛУ МБТ А15.0 1ГДН

Осложнения основного заболевания: ДН III степени Диффузный пневмофиброз. Эмфизема легких. Плевропневмофиброз верхней и средней трети правого легкого. Кровохарканье Хроническое легочное сердце, декомпенсированное

Сопутствующие заболевания: Дисметаболическая кардиомиопатия. Нарушения ритма по типу единичных предсердных экстрасистол ХСН ПА ФК III по NYHA.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 13**

Пациент С. 1962 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Туберкулема нижней доли единственного левого легкого в фазе уплотнения и частичной кальцинации МБТ (+) ШЛУ МБТ (H, R, Z, E, Eto, Lfx, Mfx, PAS) А15.2 1ГДН Состояние после плевропневмонэктомии справа от 17.09.2018г.

Осложнения: ДН II-III степени. Хронический метатуберкулезный диффузный обструктивный бронхит, тяжелое течение.

Сопутствующие заболевания: ИБС- стабильная стенокардия напряжения ФК II. ХСН I ФК II по NYHA. Правосторонняя глухота. Левосторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость. Вестибуло-атактический синдром. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени. Хронический вирусный гепатит С.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

#### **Задача 14**

Пациент Ц. 1990 года рождения. Заболел ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада ДНК МБТ (+) ЛУ МБТ сохранена A16.0 1ГДУ

Осложнения: ДН III степени. Туберкулезная интоксикация. Кахексия.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

#### **Задача 15**

Пациент Ш. 1957 года рождения. Заболел ТБ впервые. Не из достоверного контакта с больными МЛУ/ШЛУ ТБ.

В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации

МБТ (-) A16.0 1ГДН

Осложнения: Хроническая дыхательная недостаточность I-II степени. Правосторонний гидроторакс.

Сопутствующие заболевания: ИБС: кардиосклероз постинфарктный (по данным ЭХОКГ). Постоянная форма фибрилляции предсердий.

Симптом тахи-бради. ХСН IIА ФК II по NYHA.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

#### **Задача 16**

Пациент Ц. 1989 года рождения. Заболел ТБ впервые. Пациент освобожден из МЛС.

В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения МБТ (-) A16.0 1ГДН

Осложнения: Хроническая дыхательная недостаточность I-II степени. Правосторонний гидроторакс.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 17**

Пациентка Б. 1930 года рождения. Заболела ТБ впервые. В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (+) ЛЧ МБТ сохранена к R A15.0 1ГДН

Осложнения: Дыхательная недостаточность II степени.

Сопутствующие заболевания Пояснично-крестцовый остеохондроз. Протрузии дисков L5-S1, симптом компрессии и раздражения L4 корешка. Спондилит L5-S1, дисцит L5-S, неспецифический спондилит. Выраженный стойкий болевой синдром. Нарушение функций тазовых органов. Парез нижних конечностей до 3 баллов. Астенический синдром. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения. ХСН IIА ФК III NYHA

**Подберите пациентке ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 18**

Пациент С. 1940 года рождения. Заболел ТБ впервые. Не из достоверного контакта с больными МЛУ/ШЛУ ТБ.

В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Инфильтративный туберкулез верхних долей легких в фазе распада в S1 справа. МБТ (-) A16.0 1ГДН

Осложнения: ДН I-II степени. Правосторонний экссудативный плеврит.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С. Гипертоническая болезнь II степени, 2 стадии, риск ССО 3.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 19**

Пациент Н. 1955 года рождения. Заболел ТБ впервые. Не из достоверного контакта с больными МЛУ/ШЛУ ТБ.

В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (-) ДНК МБТ (+) ЛЧ МБТ сохранена к R A16.0 1ГДУ

Осложнения: ДН I-II степени Гидроторакс справа.

Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения ФК II нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III степени ХСН II ФК II риск ССО 4 Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: ХИНК IIБ справа. Состояние после ампутации левой нижней конечности на уровне промежности по поводу ХИНК IV и гангрены пальцев стопы от 2021г.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Задача 20**

Пациентка Х. 1997 года рождения. Заболела ТБ впервые. Не из достоверного контакта с больными МЛУ/ШЛУ ТБ.

В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание Инфильтративный туберкулез верхних долей легких в фазе распада в S2 S3 левого легкого, МБТ (+) ЛЧ МБТ сохранена к R 1 ГДУ А15.0

**Подберите пациентке ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ.**

**Эталон ответа на задачи**

### **Задача:**

Пациентка А. 1994 года рождения. Заболела ТБ впервые.

В результате дообследования в ПТД выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание Инфильтративный туберкулез верхних долей легких в фазе распада в S2 левого легкого, МБТ (+) ЛЧ МБТ сохранена к R 1 ГДУ А15.0

Осложнения: Кровохарканье

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет I типа.

Диабетическая ретинопатия обоих глаз.

**Подберите пациенту ПТХТ с учетом ЛЧ МБТ и сопутствующей патологии.**

### **Решение:**

У пациентки известна ЛЧ МБТ – ЛЧ МБТ сохранена к R, согласно, клиническим рекомендациям пациентки назначается 1РХТ, но учитывая, что у пациентки сахарный диабет осложнен ретинопатией противопоказано назначение этамбутола, так как этот препарат обладает токсическим действием в отношении сетчатки и зрительного нерва.

ПТХТ: 1РХТ: H, R и Z доза ПТП подбирается в зависимости от веса пациентки.

#### 4. Тесты для самоконтроля

Выберите один правильный ответ:

1. Выберите препарат, который обозначается как: «St»

- А. Стрептомицин
- Б. Этамбутол
- В. Меропенем
- Г. Рифампицин

2. Выберите препарат, который обозначается как: «Z»

- А. Парааминосалициловая кислота
- Б. Канамицин
- В. Пиразинамид
- Г. Левофлоксацин

3. Выберите препарат, который обозначается как: «R»

- А. Теризидон
- Б. Амикацин
- В. Рифампицин
- Г. Циклосерин

4. Выберите препарат, который обозначается как: «H»

- А. Изониазид
- Б. Капреоцимин
- В. Спарфлоксацин
- Г. Протионамид

5. Выберите препарат, который обозначается как: «E»

- А. Деламамид
- Б. Циклосерин
- В. Этамбутол
- Г. Линезолид

6. Выберите препарат, который обозначается как: «Mfx»

- А. Бедаквилин
- Б. Этионамид
- В. Моксифлоксацин
- Г. Амикацин

7. Выберите препарат, который обозначается как: «Lfx»

- А. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат
- Б. Левофлоксацин
- В. Пиразинамид
- Г. Деламамид

**8. Выберите препарат, который обозначается как: «Spх»**

- А. Стрептомицин
- Б. Спарфлоксацин
- В. Этамбутол
- Г. Бедаквилин

**9. Выберите препарат, который обозначается как: «Km»**

- А. Канамицин
- Б. Изониазид
- В. Протионамид
- Г. Имипенем

**10. Выберите препарат, который обозначается как: «Сm»**

- А. Капреоцимин
- Б. Моксифлуксацин
- В. Рифампицин
- Г. Этионамид

**11. Выберите препарат, который обозначается как: «Am»**

- А. Амикацин
- Б. Спарфлоксацин
- В. Пиразинамид
- Г. Парааминосалициловая кислота

**12. Выберите препарат, который обозначается как: «Cs»**

- А. Линезолид
- Б. Изониазид
- В. Левофлоксацин
- Г. Циклосерин

**13. Выберите препарат, который обозначается как: «Trd»**

- А. Теризидон
- Б. Меропенем
- В. Стрептомицин
- Г. Бедаквилин

**14. Выберите препарат, который обозначается как: «Pas»**

- А. Изониазид
- Б. Парааминосалициловая кислота
- В. Спарфлоксацин
- Г. Меропенем

**15. Выберите препарат, который обозначается как: «Pt»**

- А. Протионамид

- Б. Теризидон
- В. Рифампицин
- Г. Капреоцимин

**16. Выберите препарат, который обозначается как: «Et»**

- А. Этионамид
- Б. Спарфлоксацин
- В. Пиразинамид
- Г. Канамицин

**17. Выберите препарат, который обозначается как: «Vq»**

- А. Меропенем
- Б. Бедаквилин
- В. Стрептомицин
- Г. Левофлоксацин

**18. Выберите препарат, который обозначается как: «Lzd»**

- А. Линезолид
- Б. Капреоцимин
- В. Этамбутол
- Г. Имипенем

**19. Выберите препарат, который обозначается как: «Tpp»**

- А. Теризидон
- Б. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат
- В. Моксифлоксацин
- Г. Этамбутол

**20. Выберите препарат, который обозначается как: «Dlm»**

- А. Канамицин
- Б. Спарфлоксацин
- В. Деламамид
- Г. Рифампицин

**21. Выберите препарат, который обозначается как: «Ipp»**

- А. Имипенем
- Б. Моксифлоксацин
- В. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат
- Г. Канамицин

**22. Выберите препарат, который обозначается как: «Mp»**

- А. Изониазид
- Б. Левофлоксацин
- В. Моксифлоксацин
- Г. Меропенем

**Выберите все правильные ответы:**

**23. Определению МЛУ МБТ соответствует ЛУ МБТ к следующим препаратам:**

- А.** R в сочетании с H
- Б.** R
- В.** Z
- Г.** E в сочетании с Imp

**24. Определению пре-ШЛУ МБТ соответствует ЛУ МБТ к следующим препаратам:**

- А.** R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx
- Б.** R и Lfx или Mfx или Sfx
- В.** Lzd и Trd
- Г.** Cap и E

**25. Определению ШЛУ МБТ соответствует ЛУ МБТ к следующим препаратам:**

- А.** R и Lfx или Mfx или Sfx и Lzd
- Б.** R и Lfx или Mfx или Sfx и Bq
- В.** R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx и Lzd
- Г.** R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx и Bq

**Ответы на тестовые задания**

<b>Номер задания</b>	<b>Правильный ответ</b>	<b>Номер задания</b>	<b>Правильный ответ</b>
1	А	14	Б
2	В	15	А
3	В	16	А
4	А	17	Б
5	В	18	А
6	В	19	Б
7	Б	20	В
8	Б	21	А
9	А	22	Г
10	А	23	А, Б
11	А	24	А, Б
12	Г	25	А, Б, В, Г
13	Г		

### Список Литературы:

1. Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу 2020 г.: резюме. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf>
2. Global Tuberculosis Report 2021 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
3. Федеральная служба государственной статистики: Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
4. Хершковиц I, Донохью Х.Д., Минбин ДЕ, Бесра Г.С., Ли О.О., Герней А.М., Галили Е., Эшед В., Гринблатт К.Л., Лемма Е., Бар-Гал Г.К., Спигельман М. Обнаружение и молекулярная характеристика 9000-летней микобактерии туберкулеза из неолитического поселения в Восточном Средиземноморье. PLoS One. 2008;3(10):e3426. doi: 10.1371/journal.pone.0003426. Epub 2008 15 октября. PMID: 18923677; PMCID: PMC2565837.
5. Антибиотики против туберкулёза. История. <https://medportal.ru/enc/pulmonology/reading/15/>
6. Каганович Р. Б. Из истории борьбы с туберкулезом в дореволюционной России. М., 1952г, [https://rusneb.ru/catalog/002072\\_000044](https://rusneb.ru/catalog/002072_000044)
7. Клей В. Чахотка как социальное явление. СПб., 1899г. [https://viewer.rusneb.ru/ru/000199\\_000009\\_003645258](https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_003645258)
8. Клинические рекомендации Туберкулез у взрослых. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: А15-А19 Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2022. Разработчик клинической рекомендации: Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организации фтизиатров «Ассоциация фтизиатров».
9. В. Ю. Мишин, С.П. Завражнов, учебник Фтизиатрия, 2020 год, Гэотар
10. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» <https://www.vidal.ru/>
11. Регистр лекарственных средств России® <https://www.rlsnet.ru/>
12. Д.А. Харкевич, Фармакология, 13 издание, 2021 год, Гэотар
13. МЗ РФ ЛП-002281 Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро [https://medi.ru/instrukciya/sirturo\\_23246/](https://medi.ru/instrukciya/sirturo_23246/)
14. МЗ РФ ЛП-003229 Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Линезолид <https://yotta-pharm.ru/upload/pdf/instruktsiya-linezolid-istfarm.pdf>
15. Зими́на В.Н., Викторова И.Б. Делама́нид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. Туберкулез и болезни легких. 2021;99(2):58-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>
16. Шабанов Петр Дмитриевич Линезолид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/linezolid-v-lechenii-multirezistentnyh-form-tuberkuleza>

БАЙРАМУКОВ Смаил Хамзатович  
ИЖАЕВА Светлана Муссаевна

# ФТИЗИАТРИЯ

Методические указания к самостоятельной работе для студентов 5 курса специальности 31.05.02 «Педиатрия» и студентов 6 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело»

Корректор Чагова О.Х.  
Редактор Чагова О.Х.

Сдано в набор 16.01.2023 г.  
Формат 60х84/8п.л.  
Бумага офсетная.  
Печать офсетная.  
Усл. печ. л.7,44  
Заказ № 4683  
Тираж 100 экз.

Оригинал-макет подготовлен  
в Библиотечно-издательском центре СКГА  
369000, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 36

