

Слайд-лекция N 25

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

Классификация противотуберкулезных препаратов Международного союза борьбы с туберкулезом

- **I группа** (препараты высокой эффективности):
 - **изониазид, рифампицин.**
- **II группа** (препараты средней эффективности):
 - **Стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, этамбутол, Этионамид, протионамид, пиразинамид.**
- **III группа** (препараты низкой эффективности):
 - **ПАСК, тиацетизон.**
- Наиболее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза обладают изониазид и рифампицин, поэтому стратегия современной химиотерапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов.

Комбинирование

- Комбинирование изониазида и рифампицина с другими ПТП I ряда (пиразинамид, стрептомицин и этамбутол) позволяет достичь излечения большинства пациентов. Наряду с комбинацией монокомпонентных средств применяются , представляющие собой различные сочетания препаратов I ряда.
- Препараты II ряда, или резервные, используются для лечения полирезистентного туберкулеза.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ I РЯДА

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)

- Препараты ГИНК применяются в клинической практике с 1952 г. Известны следующие производные ГИНК: изониазид, фтивазид, метазид, опиниазид.

Изониазид

Механизм действия

- Механизм действия связан с угнетением синтеза миколевой кислоты в клеточной стенке *M.tuberculosis*. Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое - в стадии покоя. При монотерапии изониазидом к нему быстро (в 70% случаев) развивается устойчивость.

Спектр активности

- **Изониазид - самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза как у взрослых, так и у детей.**

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ, пиковые концентрации в крови достигаются через 1-3 ч после приема внутрь.
- Проходит через тканевые барьеры, проникая в клетки и все физиологические жидкости организма, в том числе в плевральную, СМЖ, асцитическую.
- Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома Р-450. Среди людей различаются “быстрые инактиваторы”, у которых период полувыведения препарата около 1 ч, и “медленные инактиваторы”, с около 3 ч. Выводится преимущественно почками.

Нежелательные реакции

- **Печень:** гепатотоксичность, вплоть до изониазид-ассоциированного гепатита. Факторы риска: “медленные инактиваторы”, прием алкоголя во время лечения, сочетание с рифампицином. Меры профилактики: контроль активности трансаминаз (2 раза в течение первого месяца, а затем ежемесячно).
- **Нервная система:** периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва, мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, энцефалопатия, интоксикационный психоз. Меры профилактики: обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60-100 мг.
- **Эндокринная система:** гинекомастия дисменорея у женщин, “кушингоид”, гипергликемия.
- **Аллергические реакции:** сыпь, лихорадка.
- **ЖКТ:** дискомфорт в животе.
- **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у людей пожилого возраста.
- **Местные реакции:** флебит при в/в введении.
- **Другие:** острая передозировка - тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги. Меры помощи: промывание желудка, ИВЛ, в/в барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, бикарбонат натрия при развитии метаболического ацидоза.

Показания

- **Профилактика и лечение активного туберкулеза любой локализации (основной препарат) - только в сочетании с другими ПТП.**

Противопоказания

- **Индивидуальная непереносимость препарата.**
- **Эпилепсия.**
- **Тяжелые психозы.**
- **Склонность к судорожным припадкам.**
- **Полиомиелит в анамнезе.**
- **Токсический гепатит в анамнезе вследствие приема препаратов ГИНК.**
- **Острая печеночная и почечная недостаточность**

Предупреждения

- **. Изониазид проходит через плаценту. Возможно возникновение миеломенингоцеле и гипоспадии, геморрагий (вследствие гиповитаминоза К), задержка психо-моторного развития плода. Применять с осторожностью.**
- **. Изониазид проникает в грудное молоко, достигая концентраций, сопоставимых с таковыми в плазме крови. Возможно развитие гепатита и периферических невритов у ребенка. Применять с осторожностью.**
- **. У новорожденных вследствие незрелости ферментов печени возможно увеличение изониазида.**
- ***Нарушение функции почек.* Риск токсичности повышается при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).**
- ***Нарушение функции печени.* Возрастает риск гепатотоксичности.**

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении изониазида и замедляется их выведение с мочой. Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями препаратов.
- При сочетании с рифампицином увеличивается риск гепатотоксичности.

Рифамицины

- К рифамицинам относятся рифампицин и рифабутин, обладающие широким спектром антибактериальной активности. Рифампицин относится к ПТП I ряда, рифабутин, внедренный в клиническую практику сравнительно недавно, входит в группу ПТП II ряда.

Рифампицин

- Полусинтетическое производное природного рифамицина SV. Применяется с начала 70-х годов. Обладает широким спектром активности и хорошими фармакокинетическими свойствами. Однако быстрое развитие устойчивости ограничивает показания к применению рифампицина. Преимущественно он должен использоваться при туберкулезе, атипичном микобактериозе и, в редких случаях, при тяжелых формах некоторых других инфекций, при которых неэффективно лечение альтернативными .

Механизм действия

- **Обладает бактерицидным эффектом, является специфическим ингибитором синтеза РНК.**

Спектр активности

- Рифампицин - антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных видов (за исключением *M. fortuitum*), грамположительных кокков.
- Действует на грамположительные микроорганизмы.
- Грамотрицательные кокки - *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе β -лактамазообразующие) - чувствительны, однако быстро приобретают устойчивость в процессе лечения.
- Рифампицин активен в отношении *H. influenzae* (в том числе устойчивых к и), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, легионелл, риккетсий.
- Представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas spp.* и т.д.) нечувствительны. Рифампицин активен в отношении грамположительных анаэробов (включая *C. difficile*).

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пища понижает. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч. Фармакокинетические показатели более стабильны при однократном приеме суточной дозы и длительности лечения более 10-14 дней.
- Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Выводится из организма с желчью и с мочой, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. - 1-4 ч.

Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные).
- **Печень:** повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови; редко - лекарственный гепатит. Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, сочетание с другими гепатотоксичными препаратами.
- **Аллергические реакции:** сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением.
- **Гриппоподобный синдром:** головная боль, лихорадка, боль в костях (чаще развиваются при нерегулярном приеме).
- **Гематологические реакции:** тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиразинамидом и изониазидом).
- **Почки:** обратимая почечная недостаточность.

Показания

- Лечение туберкулеза (основной препарат, применять только в сочетании с другими ПТП в связи с быстрым развитием устойчивости).
- Профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов (в сочетании с , и др.).
- Лепра (в сочетании с клофазимином

Противопоказания

- **Индивидуальная непереносимость препарата.**
- **Тяжелые заболевания печени.**

Предупреждения

- **Аллергия.** Перекрестная с рифабутином.
- . С осторожностью применять при беременности в связи с установленными на животных тератогенными свойствами препарата.
- . Проникает в грудное молоко в небольших количествах. Применять с большой осторожностью, только при отсутствии более безопасных альтернатив.
- . У новорожденных и недоношенных детей используется только по жизненным показаниям в связи с возрастной незрелостью ферментных систем печени.
- . У людей пожилого возраста должен применяться с осторожностью в связи с возможными возрастными изменениями функции печени.
- . С осторожностью применять при указаниях на заболевания печени в анамнезе. Рифампицин противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени в связи с возрастанием риска гепатотоксичности.
- **Алкоголизм.** Возрастает риск гепатотоксичности.

Лекарственные взаимодействия

- Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450; ускоряет метаболизм многих ЛС.
- Не рекомендуется одновременный прием рифампицина с непрямymi антикоагулянтами в связи с ослаблением их эффекта.
- При сочетанном применении рифампицина с пероральными контрацептивами уменьшается надежность последних.
- Рифампицин ослабляет эффект глюкокортикоидов.
- Рифампицин понижает концентрацию в плазме крови и укорачивает действие пероральных противодиабетических средств, дигитоксина, хинидина, циклоспорина, / / / , в меньшей степени - .
- Пиразинамид понижает концентрацию рифампицина в плазме крови в результате воздействия на печеночный или почечный клиренс последнего.

Рифабутин

- Производное природного рифамицина S. По многим свойствам сходен с рифампицином.

—Отличия:

- может действовать на некоторые штаммы (25-40%) *M.tuberculosis*, устойчивые к рифампицину;
- более активен в отношении атипичных микобактерий (комплекс *M.avium-intracellulare*, *M.fortuitum*);
- при приеме внутрь не зависит от приема пищи;
- более длительный - 16-45 ч;
- может вызывать увеит (особенно при сочетании с);
- являясь более слабым, чем рифампицин, индуктором цитохрома P-450, при одновременном применении ускоряет метаболизм и понижает концентрацию в крови: , циклоспорина, пероральных контрацептивов, пероральных противодиабетических средств. Взаимодействие рифабутина с этамбутолом, пиразинамидом и теофиллином маловероятно;
- и , ингибируя метаболизм рифабутина, повышают его концентрацию в крови;
- не применяется у детей до 14 лет, при беременности и кормлении грудью.

Показания

- Туберкулез различной локализации, вызванный рифампицинорезистентными, но чувствительными к рифабутину, штаммами *M.tuberculosis* (в сочетании с другими ПТП).
- Лечение инфекций, вызванных комплексом *M.avium-intracellulare* и другими атипичными микобактериями.
- Профилактика атипичных микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Тяжелые заболевания печени.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 14 лет.

Предупреждения

- **Аллергия.** Перекрестная с рифампицином.
- **. В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать беременным женщинам.**
- **. В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать женщинам, кормящим грудью.**
- **. Не рекомендуется назначать рифабутин детям до 14 лет, так как его безопасность в соответствующих возрастных группах не установлена.**
- **. Следует учитывать возможные возрастные изменения функции печени и связанный с этим риск кумуляции и повышенной гепатотоксичности рифабутина.**

Пиразинамид

- Пиразинамид - синтетический ПТП.

– Механизм действия

- Оказывает слабое бактерицидное действие на *M.tuberculosis*, но выраженное “стерилизующее” действие, особенно внутри макрофагов и в очагах свежего воспаления. Действует на медленно размножающиеся микобактерии, в том числе располагающиеся вне- и внутриклеточно. На персистирующие формы наибольший эффект оказывает в кислой среде. Точный механизм действия не установлен.

Спектр активности

- Активен в отношении *M.tuberculosis*.
Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к пиразинамиду нетипична, но при монотерапии она развивается очень быстро.

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальный уровень в плазме крови достигается через 2-3 ч.
- Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма.
- Метаболизируется преимущественно в печени. Большая часть продуктов метаболизма (70 %) выводится с мочой. - 9-12 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ:* наиболее часто - тошнота и рвота.
- *Нарушения обмена веществ:* гиперурикемия, проявляющаяся артралгией и миалгией (в отличие от подагры поражаются как крупные, так и мелкие суставы); порфирия.
- *Печень:* повышение активности трансаминаз, дозозависимая гепатотоксичность.
- *Гематологические реакции:* тромбоцитопения, сидеробластная анемия с эритроидной гиперплазией.
- *Другие:* лекарственная лихорадка, дизурия.

Показания

- **Пиразинамид является одним из ПТП I ряда, применяемых для комбинированной терапии туберкулеза.**

Противопоказания

- **Индивидуальная непереносимость препарата.**
- **Тяжелые заболевания почек и печени.**
- **Подагра.**
- **Тяжелые нарушения функции ЖКТ.**
- **Гипотиреоз.**
- **Эпилепсия.**
- **Психозы.**

Предупреждения

- **. Использовать с осторожностью.**
- **. В небольших количествах проникает в грудное молоко. Использовать с осторожностью.**
- **. При тяжелых заболеваниях почек и печени пиразинамид противопоказан.**

Лекарственные взаимодействия

- При сочетании пиразинамида с изониазидом и рифампицином противотуберкулезное действие усиливается.
- Пиразинамид усиливает бактерицидное действие (офлоксацин, ломефлоксацин), применяемых при туберкулезе.

Этамбутол

- Этамбутол - синтетический ПТП.

–Механизм действия

- Активность этамбутола связана с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий. Препарат оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий, эффект развивается через 1-2 дня.

Спектр активности

- Этамбутол активен в отношении *M.tuberculosis*, а также ряда атипичных микобактерий (*M.kansasii*, *M.avium*, *M.хепорі*). Перекрестной устойчивости с другими ПТП не наблюдается.

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальные концентрации в плазме крови создаются через 2-4 дня.
- Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма, включая СМЖ. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Долго циркулирует в крови за счет депонирования в эритроцитах. Выводится в основном почками как в неизмененном виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%). Часть этамбутола выводится ЖКТ в неизмененном виде. - 3-4 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции

- *Нервная система:* головокружение, ретробульбарный неврит, периферические полинейропатии, парестезии, депрессия.
- *ЖКТ:* тошнота, рвота.
- *Аллергические реакции:* сыпь и др.
- *Другие:* усиление кашля с увеличением количества мокроты.

Показания

- **Этамбутол - компонент нескольких схем химиотерапии туберкулеза, рекомендуемых в настоящее время. Препарат особенно показан при предполагаемой первичной резистентности к другим ПТП.**

Противопоказания

- **Индивидуальная непереносимость препарата.**
- **Неврит зрительного нерва любой этиологии.**
- **Катаракта.**
- **Диабетическая ретинопатия.**
- **Воспалительные заболевания глаз.**
- **Возраст до 2 лет.**

Предупреждения

- . **Использовать с осторожностью.**
- . **Использовать с осторожностью.**
- . **Не назначать этамбутол детям до 2-3 лет вследствие невозможности адекватного контроля зрения.**
- . **В связи с возрастными изменениями функции почек может потребоваться уменьшение дозы.**
- . **При почечной недостаточности требуется коррекция дозы.**

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном сочетании с препаратами ГИНК этамбутол замедляет развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к ним.
- Не рекомендуется одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ II РЯДА

Циклосерин

- Один из первых природных . Применяется с 50-х годов. В настоящее время его получают синтетическим путем.

– Механизм действия

- Является конкурентным антагонистом D-аланина. Ингибирует ферменты, ответственные за синтез этой аминокислоты в бактериальной клетке. В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.

Спектр активности

- Циклосерин активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спирохет, риккетсий. Однако практическое значение имеет лишь чувствительность к циклосерину *M.tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий.
- Устойчивость *M.tuberculosis* к циклосерину развивается относительно редко, даже при длительном лечении; после 6 мес терапии обнаруживается до 20-30% устойчивых штаммов. Перекрестной устойчивости с другими ПТП не выявлено.

Фармакокинетика

- Практически полностью всасывается при приеме внутрь, создавая достаточно высокие дозозависимые концентрации в крови. При повторных приемах возможна кумуляция.
- Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Терапевтические уровни отмечаются в мокроте, слизистой оболочке бронхиального дерева, легочной ткани, плевральной и брюшной полостях, лимфатических узлах. Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.
- Частично метаболизируется в печени. Выводится из организма почками путем клубочковой фильтрации, преимущественно в активной форме. - около 10 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

Нежелательные реакции

- **ЦНС** (нейротоксические реакции составляют до 75% всех нежелательных реакций при лечении циклосерином и могут отмечаться у 30% пациентов): головная боль, головокружение, дезориентация, сонливость, раздражительность; в тяжелых случаях - нарушение зрения, депрессия, психоз, эпилептические судороги. Меры профилактики: применение в суточной дозе не более 1,0 г, контроль концентрации препарата в крови (не более 25-30 мг/л), применение пиридоксина. Меры помощи: назначение седативных и противосудорожных препаратов.
- **ЖКТ**: тошнота, потеря аппетита, диарея, запор.
- **Реакция бактериолиза**: гипертермия, увеличение количества мокроты, повышение СОЭ, лейкоцитоз.
- **Аллергические реакции**: редко - сыпь и др.

Показания

- Туберкулез (легочный и внелегочный) - на всех стадиях и при всех формах заболевания.
- Хронические формы туберкулеза, вызываемые микобактериями, устойчивыми к другим ПТП.
- Атипичные микобактериозы, вызываемые комплексом *M.avium-intracellulare*, *M.xenopi* и др.
- Перекрестной устойчивости к циклосерину и др. ПТП у множественнорезистентных микобактерий не наблюдается.
- При использовании циклосерина в составе комбинированной терапии для лечения устойчивых форм туберкулеза резистентность к нему развивается очень медленно.

Противопоказания

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Почечная недостаточность.
- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Психозы.
- Эпилепсия.

Предупреждения

- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать беременным женщинам.

- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать женщинам, кормящим грудью.

- . В связи с высокой токсичностью необходимо соблюдать осторожность при использовании у детей.

- . В связи с возможными возрастными изменениями функции почек у людей пожилого возраста увеличивается риск кумуляции и токсичности циклосерина. Может потребоваться коррекция дозы.

- . Циклосерин экскретируется почками преимущественно в неизменном виде. При почечной недостаточности в связи с кумуляцией препарата возрастает риск нейротоксичности, поэтому при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин циклосерин противопоказан

Лекарственные взаимодействия

- При сочетании циклосерина с изониазидом и/или этионамидом возрастает риск нейротоксичности.
- Риск тяжелых нейротоксических реакций повышается при одновременном приеме других ЛС с нейротоксическим действием, алкоголя и кофеина.

Этионамид и протионамид

- Этионамид и протионамид - близкие по структуре синтетические препараты, являются производными изоникотиновой кислоты. Протионамид несколько лучше переносится.

– Механизм действия

- Оказывают бактериостатическое действие, механизм которого не выяснен. Достаточно активны, особенно в кислой среде, в отношении быстро и медленно размножающихся микобактерий туберкулеза, расположенных вне- и внутриклеточно. Усиливают фагоцитоз в очаге специфического воспаления, тормозят развитие устойчивости к другим ПТП и обладают синергизмом по отношению к ним.

Спектр активности

- Действуют на *M.tuberculosis*, в более высоких концентрациях - на *M.leprae* и некоторые атипичные микобактерии. У микобактерий отмечается перекрестная устойчивость к обоим препаратам.

Фармакокинетика

- Хорошо всасываются при приеме внутрь и распределяются во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ. Препараты называют “проникающими” за их способность поступать в полости и инкапсулированные образования. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками. - 2-3 ч.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: анорексия, тошнота, неприятный вкус во рту, отрыжка с тухлым запахом, саливация, рвота.
- *ЦНС*: сонливость, галлюцинации, депрессия.
- *Печень*: гепатотоксические реакции вплоть до развития гепатита.

Показания

- Лечение туберкулеза (только при неэффективности других ПТП).

Противопоказания

- Острый гастрит.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Язвенный колит.
- Цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения.
- Беременность.

Предупреждения

- . Проходят через плаценту. При беременности противопоказаны.
- . Данных о проникновении в грудное молоко нет. Применять с осторожностью.
- . Не рекомендуется назначать детям до 14 лет.
- . При патологии печени возрастает риск гепатотоксичности

Лекарственные взаимодействия

- При назначении в сочетании с изониазидом и рифампицином увеличивается вероятность токсических поражений печени, а в сочетании с циклосерином - учащение судорог.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК)

- Применяется в клинике с 40-х годов в виде натриевой или кальциевой соли.

– Механизм действия

- В основе туберкулостатического действия ПАСК лежит антагонизм с ПАБК, являющейся фактором роста *M.tuberculosis*. ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.

Спектр активности

- ПАСК активна только в отношении *M.tuberculosis*. Не действует на другие микобактерии.

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается при приеме внутрь, но раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Метаболизируется в печени и частично в желудке. Экскретируется с мочой. - 30 мин.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея, боль в животе.
- *Аллергические реакции*: сыпь и др.
- *Печень*: повышение активности трансаминаз, нарушение синтеза протромбина.
- *Другие*: гипокалиемия, агранулоцитоз, гипотиреоз, кристаллурия.

Показания

- ПАСК используют в случае непереносимости других ПТП или множественной устойчивости микобактерий

Противопоказания

- Тяжелые заболевания почек и печени.
- Амилоидоз.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Неконтролируемая сердечная недостаточность.
- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предупреждения

- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать беременным женщинам.
- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать женщинам, кормящим грудью.
- . Избегать назначения ПАСК пациентам с тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Лекарственные взаимодействия

- ПАСК повышает концентрацию изониазида в крови вследствие конкуренции за общие пути метаболизма.
- Нарушает всасывание рифампицина, , .
- Нарушает усвоение витамина В₁₂, вследствие чего возможно развитие анемии при тяжелом туберкулезе.

Тиоацетазон

- Тиоацетазон был разработан в конце 40-х годов. В настоящее время в связи с высокой токсичностью применяется ограниченно.

– Механизм действия

- Оказывает бактериостатическое действие, связанное со способностью образовывать комплексные соли с медью. В малых дозах усиливает фагоцитоз.

Спектр активности

- Активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры. В некоторых регионах мира штаммы микобактерий обладают природной устойчивостью. Возможна перекрестная устойчивость с этионамидом и протионамидом.

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ. Примерно $\frac{1}{3}$ выводится с мочой в неизмененном виде, а остальная часть метаболизируется. - 13 ч.

Нежелательные реакции

- *Печень*: гепатотоксические реакции, вплоть до гепатита.
- *Гематологические реакции*: тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.
- *ЖКТ*: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- *Аллергические реакции*: сыпь, эксфолиативные дерматиты и др.

Показания

- Применяется в качестве резервного ПТП в странах с низким уровнем финансирования здравоохранения, поскольку является самым дешевым среди всех туберкулостатиков.

Противопоказания

- Тяжелые заболевания ЖКТ.
- Тяжелые заболевания печени или почек.
- Патология кроветворения.
- Сахарный диабет.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предупреждения

- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать беременным женщинам.
- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать женщинам, кормящим грудью.

Капреомицин

- Природный полипептидной структуры.
 - Механизм действия
- Капреомицин оказывает бактериостатическое действие.

Спектр активности

- Активен только в отношении *M.tuberculosis*. Микобактерии, устойчивые к капреомицину, как правило, устойчивы к , в некоторых случаях и к . Не отмечается перекрестной устойчивости со .

Фармакокинетика

- Плохо всасывается в ЖКТ. При в/м введении пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются через 1-2 ч. Не проходит через ГЭБ. Проникает через плаценту. Не метаболизируется, выводится почками в активном состоянии. - 4-6 ч.

Нежелательные реакции

- *Почки:* почечная недостаточность.
- *Ототоксичность:* звон в ушах, ослабление слуха.
- *ЦНС:* головокружение, нервно-мышечная блокада.
- *Аллергические реакции:* крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка, эозинофилия.
- *Местные реакции:* боль в месте инъекции, инфильтраты, стерильные абсцессы.

Показания

- Применяется как резервный ПТП при развитии устойчивости к препаратам I ряда или их плохой переносимости.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

Предупреждения

- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать беременным женщинам.
- . В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности не следует назначать женщинам, кормящим грудью.
- . Безопасность у детей не установлена.
- . В связи с возможными возрастными изменениями функции почек может потребоваться коррекция дозы.
- . При почечной недостаточности возрастает риск нефротоксичности. Необходима коррекция дозы.
- *Заболевания ЦНС.* У пациентов с миастенией и паркинсонизмом возрастает риск развития нервно-мышечной блокады.

Лекарственные взаимодействия

- Нефротоксичность капреомицина увеличивается при сочетании с и .
- Ототоксичность капреомицина возрастает при сочетании с , , фуросемидом, этакриновой кислотой.

Комбинированные

противотуберкулезные препараты

- В настоящее время используется ряд комбинированных ПТП. Создание части из них обусловлено рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии туберкулеза, включающей две фазы лечения: начальную и фазу продолжения. Комбинированные ПТП представляют различные сочетания препаратов I ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола. Использование комбинированных ПТП наиболее оправданно в период амбулаторного лечения и у пациентов, которые высказывают опасение или недоверие к приему большого числа таблеток.
- При приеме комбинированных ПТП следует помнить об особенностях нежелательного действия каждого из компонентов и возможности суммирования нежелательных реакций.
- Комбинированные ПТП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, подагрой, сахарным диабетом, людям пожилого возраста. В процессе лечения необходим контроль за функцией печени, уровнем мочевой кислоты в плазме крови, зрением.