

АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра Фтизиатрии



Побочные действия препаратов

Подготовила: Садыкова Л.Р.
661 группа Педиатрии

РИФАМПИЦИН

Фармакологическое действие

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы рифамицина. Оказывает бактерицидное действие. Подавляет синтез РНК бактерий, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу возбудителя.

Высокоактивен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным препаратом I ряда.

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. $T_{1/2}$ составляет 3-5 ч. Выводится с желчью, калом и мочой.



▣ Побочные действия

- ▣ *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.



ИЗОНИАЗИД

Фармакологическое действие

Противотуберкулезное средство I ряда. Оказывает бактерицидное действие. Изониазид активен в отношении вне- и внутриклеточных *Mycobacterium tuberculosis*, прежде всего в отношении активно делящихся. Точный механизм его действия неизвестен. Предполагается, что он связан с подавлением синтеза миколиевых кислот, входящих в состав клеточной стенки микобактерий.



Фармакокинетика

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. При приеме с пищей всасывание и биодоступность снижаются. Широко распределяется во всех тканях и жидкостях организма. Связывание с белками плазмы очень низкое (0-10%). Метаболизируется в печени. Выводится с мочой, небольшое количество - с калом.



Побочные действия

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение; редко - психоз, эйфория, нарушения сна, периферический неврит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, лекарственный гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в области сердца.

Со стороны эндокринной системы: очень редко - гинекомастия у мужчин, меноррагии у женщин.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.



ЭТАМБУТОЛ

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 1 мг/мл.

После перорального приема разовой дозы в 25 мг/кг массы тела через 2-4 ч достигается C_{\max} 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 дикарбоксилловой кислоты.

$T_{1/2}$ 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.




Побочные действия

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 мочекислового диатеза.



ПИРАЗИНАМИД

Фармакологическое действие

Синтетическое

противотуберкулезное

средство. Механизм действия

точно неизвестен. Оказывает

бактериостатическое или

бактерицидное действие в

зависимости от его

концентрации и

чувствительности

микробактерии. Хорошо

проникает в очаги

туберкулезного поражения



Фармакокинетика

После приема внутрь пиразинамид быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{\max} 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. Пиразинамид 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-гидросипиразиновой кислоты.

$T_{1/2}$ 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.

▣ Побочные действия

- ▣ *Со стороны пищеварительной системы:* нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея.
- ▣ *Аллергические реакции:* кожная сыпь, зуд, артралгия.
- ▣ *Прочие:* гиперурикемия, обострение подагры; редко - фотосенсибилизация.




СТРЕПТОМИЦИН

Фармакологическое действие

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет связывания с 30S субъединицей бактериальной рибосомы, что в дальнейшем приводит к угнетению синтеза белка.

Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, а также большинства грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella* spp.

К стрептомицину чувствительны *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium diphtheriae*.



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. $T_{1/2}$ - 2-4 ч. Выводится в неизменном виде с мочой.



Побочные действия

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксическое действие (альбуминурия, гематурия).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: токсическое действие на VIII пару ЧМН (потеря слуха, вплоть до развития глухоты, звон, ощущение закладывания в ушах; головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость), периферический неврит, неврит зрительного нерва, редко - нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, апноэ, слабость, сонливость).

Со стороны пищеварительной системы: диарея.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, кожная сыпь.



Противотуберкулезные препараты “второго ряда” - канамицин, амикацин, капреомицин; этионамид (протионамид); офлоксацин, ципрофлоксацин; циклосерин (теризидон); ПАСК



КАНАМИЦИН

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.

К канамицину устойчивы анаэробные бактерии, дрожжи, вирусы и большинство простейших.



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_{\max} 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_{\max} 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 C_{\max} 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).

Побочные действия

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.

АМИКАЦИН

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: Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp., Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp.;
некоторых грамположительных микроорганизмов: Staphylococcus spp. (в т.ч. устойчивых к пенициллину, некоторым цефалоспорином).



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).

Побочные действия

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).



КАПРЕОМИЦИН

Фармакологическое действие

Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* (минимальная подавляющая концентрация – 1.25-2.5 мг/л при определении в жидкой среде). Ингибирует 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 биомициноми частичную - с аминогликозидами.

Оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).



Фармакокинетика

Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (менее 1%). Время достижения C_{\max} в плазме - 1-2ч. C_{\max} после в/м введения 1 г - 20-47 мг/л; через 10 ч концентрация составляет 4 мг/л. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер.

Не метаболизируется. Выводится в основном почками (в течение 12 ч - 50-60% дозы) путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, в небольших количествах - с желчью.

Не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1 г в течение 30 дней. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается и появляется тенденция к кумуляции.

Побочные действия

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (повышение азота мочевины в плазме крови, снижение выведения фенолсульфонфталеина), токсический нефрит.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения, лейкоцитоз, лейкопения, повышение содержания мочевой кислоты (более 20мг/100мл), цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия.

Со стороны нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность - глухота (субклиническая и клинически выраженная, в т.ч. необратимая), шум в ушах, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени (при применении в комбинации с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами).

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

Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь, гипертермия, эозинофилия.

Прочие: кровоточивость.



ЭТОМИД

Фармакологическое действие

Противотуберкулезное средство II ряда. 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 C_{\max} в плазме крови достигается через 2 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.

Подвергается интенсивному метаболизму, вероятно, в печени с образованием активного сульфоксидного метаболита и неактивных метаболитов. Менее 1% выводится с мочой в неизмененном виде.



Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, металлический вкус во рту, тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, нарушение функции печени, желтуха, анорексия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: периферическая невропатия, неврит зрительного нерва; редко - головная боль, слабость, депрессия, психоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, гипотиреоз.



ОФЛОКСАЦИН

Фармакологическое действие

Противомикробный препарат

широкого спектра действия из группы фторхинолонов.

Действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу,

обеспечивающую сверхспирализацию и, таким

образом, стабильность ДНК бактерий (дестабилизация цепей

ДНК приводит к их гибели). Оказывает бактерицидный

эффект.

Препарат *активен* в отношении микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы и быстрорастущих атипичных микобактерий.



Фармакокинетика

Всасывание

После приема препарата внутрь абсорбция быстрая и полная (95%). Биодоступность - более 96%.

Распределение

Связывание с белками плазмы - 25%. C_{\max} после приема препарата внутрь в дозе 100 мг, 300 мг и 600 мг составляет 1 мг/л, 3.4 мг/л и 6.9 мг/л соответственно, и достигается через 1-2 ч. После однократного приема препарата в дозе 200 мг и 400 мг C_{\max} составляет 2.5 мкг/мл и 5 мкг/мл, соответственно. Прием пищи может замедлять всасывание, но не оказывает существенного влияния на биодоступность.

Кажущийся V_d - 100 л. Офлоксацин распределяется в лейкоцитах, альвеолярных макрофагах, коже, мягких тканях, костях, органах брюшной полости и малого таза, дыхательной системе, моче, слюне, желчи, секрете предстательной железы. Хорошо проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Проникает в спинномозговую жидкость при воспаленных и невоспаленных мозговых оболочках (14-60%). Не кумулирует.

Метаболизм

Метаболизируется в печени (около 5%) с образованием N-оксид офлоксацина и диметилофлоксацина.

Выведение

$T_{1/2}$ - 4.5-7 ч (независимо от дозы). Выводится почками в неизмененном виде - 75-90%, с желчью - около 4%. Внепочечный клиренс - менее 20%.

После однократного применения в дозе 200 мг в моче обнаруживается в течение 20-24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной или печеночной недостаточности выведение может замедляться.




Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли (в т.ч. гастралгия), повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, кошмарные сновидения, психотические реакции, тревожность, повышенная возбудимость, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления; нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия.

Со стороны костно-мышечной системы: тендинит, миалгии, артралгии, тендосиновит, разрыв сухожилия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, васкулит, коллапс.



Со стороны кожных покровов: точечные кровоизлияния (петехии), дерматит буллезный геморрагический, папулезная сыпь, васкулит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, фотосенсибилизация, мультиформная эритема; редко - анафилактический шок.

Прочие: дисбактериоз, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит.



ЦИКЛОСЕРИН

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 грамотрицательных микроорганизмов, в концентрации 10-100 мг/л - *Rickettsia* spp., *Treponema* spp. МПК по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* составляет 3-25 мг/л на жидкой и 10-20 мг/л и более - на плотной питательной среде. 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.

$T_{C_{max}}$ - 3-4 ч; пропорционально принятой дозе 0.25, 0.5 и 1 г C_{max} составляет 6, 24 и 30 мкг/л соответственно. После приема 250 мг каждые 12 ч C_{max} - 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 полостях содержится 50-100% от концентрации препарата в сыворотке крови. Метаболизируется до 35% введенной дозы. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек - 10 ч. Выводится путем клубочковой фильтрации в неизмененном 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.

Побочные действия

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.

ПАСК

Фармакологическое действие

Оказывает бактериостатическое действие на *Mycobacterium tuberculosis*. Аминосалициловая кислота конкурирует с пара-аминобензойной кислотой и подавляет синтез фолата в микобактериях туберкулеза. Препарат активен в отношении размножающихся микобактерий, практически не действует на бактерии, находящиеся в стадии покоя или расположенные внутриклеточно. Уменьшает вероятность развития устойчивости микобактерий к стрептомицину и изониазиду.



Фармакокинетика

Абсорбция высокая. C_{\max} в плазме крови после приема дозы 4 г составляет 75 мкг/мл. Метаболизируется в печени. Легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в тканях. Высокие концентрации препарата обнаруживаются в легких, почках и печени. Умеренно проникает в спинномозговую жидкость только при воспалении оболочек, в этом случае концентрация аминосалициловой кислоты в спинномозговой жидкости составляет 10-50% концентрации препарата в плазме крови. Выводится преимущественно с мочой (80% препарата выводится в течение 10 ч), причем 50% в виде ацетилированного производного. $T_{1/2}$ составляет 0.5 ч. Экскреция снижена у пациентов с нарушением функции печени.



Побочные действия

Снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запоры, гепатомегалия, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия; протеинурия, гематурия, кристаллурия. *Редко* - тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), лекарственный гепатит, В₁₂-дефицитная мегалобластная анемия.

Аллергические реакции - лихорадка, дерматит (крапивница, пурпура, энантема), эозинофилия, артралгия, бронхоспазм.

При *длительном применении в высоких дозах* - гипотиреоз, зоб, микседема.

