

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
Волгоградский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фтизиопульмонологии

О.Н. Барканова, А.А. Калуженина, Н.Л. Попкова, С.Г. Гагарина
Под редакцией профессора, д.м.н. Борзенко А.С.

Противотуберкулезные препараты
Учебное пособие для студентов

Волгоград

2014

УДК 616-002.5-085.31(07)

ББК 55.4

П 78

Утверждено и рекомендовано к изданию ЦМС Волгоградского государственного медицинского университета

Авторы:

О.Н. Барканова – зав. кафедрой фтизиопульмонологии, кандидат медицинских наук

А.А. Калуженина – кандидат медицинских наук, ассистент

Н.Л. Попкова – кандидат медицинских наук, доцент

С.Г. Гагарина – кандидат медицинских наук, ассистент

Рецензенты:

заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н., профессор Л.В. Крамарь;

заведующая кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной ГБОУ ВПО «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н., профессор Е.А. Иоанниди.

П 78 Барканова, О.Н.

Противотуберкулезные препараты: Учебное пособие для студентов / О.Н. Барканова, А.А. Калуженина, Н.Л. Попкова, С.Г. Гагарина; под ред. проф. А.С. Борзенко. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2014. – 113 с.

В учебном пособии представлена классификация противотуберкулезных препаратов и их перечень по группам с дозировками, показаниями, противопоказаниями и побочными действиями.

Учебное пособие предназначено для студентов 5,6 курсов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия».

Волгоградский государственный медицинский университет, 2014

Содержание

Введение.....	4
Классификация противотуберкулезных препаратов.....	5
I. Основные противотуберкулезные препараты.....	6
Изониазид.....	6
Рифампицин.....	10
Этамбутол.....	14
Пиразинамид.....	16
Стрептомицин.....	18
Комбинированные препараты основного ряда.....	22
1. Комбинации двух основных препаратов.....	22
2. Комбинации трех основных препаратов.....	32
3. Комбинации четырех основных препаратов.....	39
II. Резервные противотуберкулезные препараты.....	54
Канамицин.....	54
Микобутин(Рифабутин).....	57
ПАСК.....	59
Капреомицин.....	63
Циклосерин.....	65
Цикломицин плюс.....	67
Резонизат.....	70
Протионамид.....	72
Этионамид.....	73
Группа фторхинолонов.....	75
Цефалоспорины.....	87
Макролиды.....	88
Комбинированные препараты (основные и резервные).....	89
Рекомендуемая литература.....	110
Тестовые задания для самоконтроля знаний.....	111
Эталоны ответов на тестовые задания.....	113

Введение

Временем проверены три основных положения в подходе к больным туберкулёзом: химиотерапия, условия жизни пациента и длительное наблюдение за ним. Химиотерапия — метод этиотропного лечения инфекционных болезней с помощью химических агентов — основа терапии туберкулёза. Более того, современная концепция лечения туберкулёза ориентирована на то, что фтизиатрические учреждения берут на себя больных, требующих уточнения диагноза, интенсивного лечения и хирургических вмешательств.

Эффективность применения противомикробных средств определяют следующие универсальные положения:

- видоспецифичная чувствительность возбудителя, определяющая МИК (минимальная ингибирующая концентрация) препарата в тканях;
- индивидуальная чувствительность или устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам;
- переносимость препарата человеком, уязвимость тех или иных органов и систем;
- путь и метод введения, доза действующего вещества и скорость его высвобождения из лекарственной формы;
- степень проникновения в поражённую ткань и физиологическую жидкость;
- пути и скорость выведения, особенности метаболизма и инактивации антибактериального препарата;
- степень сотрудничества больного с медицинскими работниками.

Определим ряд стандартных понятий, принятых при описании антибактериальной терапии.

- Бактериостатическая активность — минимальная концентрация препарата, задерживающая рост микроорганизмов *in vitro*. Выражают в мкг/мл или ЕД/мл. Чем меньше эта величина, тем активнее препарат.

В международной литературе принят термин минимальная ингибирующая концентрация (МИК).

- Бактериостатический индекс — отношение концентрации препарата в крови к его бактериостатической активности. Индекс показывает во сколько раз концентрация в крови выше минимальной бактериостатической. Высокая химиотерапевтическая активность бывает у препаратов, имеющих бактериостатический индекс больше 10.
- Минимальная бактерицидная концентрация — минимальная концентрация препарата, вызывающая гибель микроорганизмов. Во многих лабораториях обычно определяют МИК, и этот последний показатель является достаточным основанием для лечения (большинства инфекций).

Классификация антибактериальных препаратов основана на эффективности их влияния на возбудителя.

Американское торакальное общество по профилактике и лечению туберкулёза к потенциально эффективным препаратам относит амикацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, рифабутин, клоfazимин, р-лактамы и макролидные антибиотики.

Центральный комитет Германии по химиотерапии туберкулёза в 1995 г. включил цiproфлоксацин в комбинированную терапию туберкулёза, вызванного микобактериями, устойчивыми к лекарственным препаратам.

Фторхинолоны (максаквин и таривид) вошли в стандарты схемы терапии, утверждённые Минздравом России (1998 г.).

Классификация противотуберкулёзных препаратов

Международный противотуберкулёзный Союз:

I. Наиболее эффективные препараты

- Синтетический препарат: изониазид (ГИНК).
- Антибиотик: рифампицин.

II. Препараты умеренной эффективности.

- Антибиотики: стрептомицин, канамицин, флоримицин (виомицин), циклосерин.
- Синтетические препараты: этамбутол, этионамид, протионамид, пиазинамид (тизамид).

III. Менее эффективные препараты

- Синтетические препараты: парааминосалициловая кислота (ПАСК), тибон (тиоацетазон).

В учебнике инфекционных болезней США (1997 г.) выделены следующие группы препаратов:

- 1) Препараты первой линии — изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиазинамид и этамбутол.
- 2) Препараты второй линии — этионамид, циклосерин, капреомицин и канамицин.
- 3) Альтернативные препараты — рифабутин, амикацин, ципрофлоксацин и офлоксацин.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 г.:

1. Основные препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиазинамид, стрептомицин.
2. Резервные препараты: циклосерин, ПАСК, протионамид/этионамид, группа фторхинолонов и др.

I. Основные противотуберкулезные препараты.

Изониазид

Международное наименование: Изониазид (Isoniazid)

Групповая принадлежность: противотуберкулезное средство

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезное средство; действует бактерицидно, угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерий.

Особенно активен в отношении быстроразмножающихся микроорганизмов (в т.ч. расположенных внутриклеточно).

Показания: Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Противопоказания: Гиперчувствительность, лекарственный гепатит и печеночная недостаточность (на фоне предшествующего лечения изониазида), заболевания печени в стадии обострения. С осторожностью: алкоголизм, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, судорожные припадки, беременность (не назначать в дозе выше 10 мг/кг), декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз.

Побочные действия: Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко - чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки. Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия. Местные реакции: раздражение в месте инъекции. Прочие: очень редко - гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Передозировка. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома. Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В6, В1, В12, АТФ, глутаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В6 - 200-250 мг, в/в 40% раствор декстрозы - 20 мл, в/м 25% раствор магния сульфата - 10 мл, диазепам).

Способ применения и дозы: Внутрь, после еды, по 600-900 мг/сут в 1-3 приема, максимальная разовая доза - 600 мг, суточная - 900 мг; детям - по 5-15 мг/кг/сут, кратность приема - 1-2 раза в сутки, максимальная доза - 500 мг/сут. В/м - по 5-12 мг/кг, 1-2 раза в сутки в течение 2-6 месяцев. В/в (в течение 30-60 с) - по 10-15 мг/кг/сут в виде 10% раствора; курс - 30-150 вливаний. После введения необходимо соблюдать постельный режим в течение 1-1.5 ч. С целью профилактики - внутрь, по 5-10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 месяцев или в/м - до 300 мг 1 раз в сутки. В период беременности и при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ИБС и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах больше 10 мг/кг.

Особые указания: Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными (ПТ) лекарственными средствами (ЛС). В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамике содержания в крови и моче). При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах. При риске развития периферического неврита (пациентам старше 65 лет, больным сахарным диабетом, беременным женщинам, больным с ХПН, больным алкоголизмом, при нарушении питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина. Изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением Cu^{2+} могут быть ложноположительными. Лабораторные показатели - АЛТ, АСТ, концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений. При появлении признаков токсического гепатита препарат отменяют.

Взаимодействие: При комбинировании с парацетамолом возрастает гепатото- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома P450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм. Снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови. Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила. Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида. Повышает гепатотоксичность рифампина. Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов. С осторожностью следует комбинировать с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными ЛС из-за опасности усиления побочного действия. Усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома P450. ГКС ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови. Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацелированием изониазида).

Антацидные ЛС (особенно Al^{3+} -содержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида). При одновременном применении с энфлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием. Снижает концентрацию кетоконазола в крови.

Коммерческие синонимы.

- Андразид, динакрин, изониазид ("Акрихин", "Дарница", "Медтех", "Мосхимфармпрепараты", Тюменский ХФЗ, Sanavita, Wave International), изоницид, никазид, пелазид, римицид, рип- 3 тибизид, тубазид, тибинекс (Themis Chemicals),
- зоназид, INH CIBA. ИНХ (Sanavita),
- Nidrazid injection (Apothecon),
- Rifater (Marion Merrel Dow).

- Isoniazid (Duramed),
- Metaniazid, Mynex, Niazid, Stanozide, Pelazid, Rimicid, Rimifon, Tebos, Uniad, Zindon и еще несколько сотен синонимов.

Другие препараты группы ГИНК:

- метагид ("Акрихин"; синонимы Methilen-bis-INH, Ro 2-4969),
- опидагид (салигид в виде 5% раствора), "Мосхимфармпрепараты"; синонимы: Carboxyverazid, Opinazid,
- фтивагид ("Акрихин", Тюменский ХФЗ); синонимы Isovin, Vanizid, Vanillaberon.

Рифампицин

Международное наименование: Рифампицин (Rifampicin)

Групповая принадлежность: Антибиотик, ансамицин

Описание действующего вещества (МНН): Рифампицин

Лекарственная форма: капсулы, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное ЛС I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis*. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. При монотерапии препаратом относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с др. антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Показания: Туберкулез (все формы) - в составе комбинированной терапии.

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, период лактации, ХПН, тяжелая легочно-сердечная недостаточность, грудной возраст.

С осторожностью: беременность (только по "жизненным" показаниям).

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит. Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка. Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация. Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит. Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры. При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность. Передозировка. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги. Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Способ применения и дозы: Внутрь, в/в капельно. Внутрь, натощак, за 30 мин до еды. Для лечения туберкулеза комбинируются с одним противотуберкулезным ЛС (изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин). Взрослым с массой тела менее 50 кг - 450 мг/сут; 50 кг и более - 600 мг/сут. Детям и новорожденным - 10-20 мг/кг/сут; максимальная суточная доза - 600 мг.

При туберкулезном менингите, диссеминированном туберкулезе, поражении позвоночника с неврологическими проявлениями, при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией общая продолжительность лечения - 9 мес, препарат применяется ежедневно, первые 2 мес в сочетании с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином), 7 мес - в сочетании с изониазидом.

В случае легочного туберкулеза и обнаружения микобактерий в мокроте применяют одну из следующих 3 схем (все продолжительностью 6 мес): 1. Первые 2 мес - как указано выше; 4 мес - ежедневно, в сочетании с изониазидом. 2. Первые 2 мес - как указано выше; 4 мес - в сочетании с изониазидом, 2-3 раза в течение каждой недели. 3. На протяжении всего курса - прием в сочетании с изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином) 3 раза в течение каждой недели. В тех случаях, когда противотуберкулезные ЛС применяют 2-3 раза в неделю (а также в случае обострений заболевания или неэффективности терапии), прием их должен осуществляться под контролем медицинского персонала.

Пациентам с нарушениями выделительной функции почек и сохранной функцией печени коррекция дозы требуется только в том случае, когда она превышает 600 мг/сут. Парентерально - в/в капельно. В/в - при остропрогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых гнойно-септических процессах, при необходимости быстрого создания высоких концентраций препарата в крови и в очаге инфекции, в случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или плохо переносится больными. При в/в введении суточная доза для взрослых - 0.45 г, при тяжелых, быстро прогрессирующих формах - 0.6 г, вводится в 1 прием. Длительность в/в введения зависит от переносимости и составляет 1 мес и более (с последующим переходом на пероральный прием). Общая продолжительность применения при туберкулезе определяется эффективностью лечения и может достигать 1 г.

Особые указания: На фоне лечения кожа, мокрота (симптом «псевдокровохарканья»), пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы. В/в инфузию проводят под контролем АД; при длительном введении возможно развитие флебита. Для предотвращения развития резистентности микроорганизмов необходимо применять в комбинации с др. противомикробными ЛС.

В случае развития гриппоподобного синдрома, не осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у больных, получающих препарат по интермиттирующей схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В этих случаях дозу увеличивают медленно: в первый день назначают 75-150 мг, а нужной терапевтической дозы достигают за 3-4 дня. В случае, если отмечены указанные выше серьезные осложнения, рифампицин отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС. Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям. При назначении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К. Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции). При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени. В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови.

Взаимодействие: Снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла, циметидина (рифампицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм).

Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифампицина. Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного рифампицина, у больных с предшествующим заболеванием печени. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), следует назначать не ранее чем через 4 ч после приема препарата, т.к. возможно нарушение абсорбции.

Коммерческие синонимы: бенемидин (Polfa), Р-Цин (Lupin), римактан (Ciba-Geigy), рифадин, рифамат (Marion Merrel Dow), рифампицин (Ферейн, Sanavita, Mesco Pharmaceuticals) рифалепидин, рифамор (ICN Galenika), рифогал (ICN Galenika), рифтан (Hemofarm), тибинил (M.J. Pharmaceuticals), тибидин (Themis Chemicals LTD), тубоцин.

Этамбутол

Международное наименование: Этамбутол (Ethambutol)

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство

Описание действующего вещества (МНН): Этамбутол

Лекарственная форма: капсулы, таблетки, таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезный препарат, действует бактериостатически; проникает в активно растущие клетки микобактерий, ингибируя синтез РНК, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель бактерий. Активен только в отношении интенсивно делящихся клеток. Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. При монотерапии устойчивость микобактерий развивается достаточно быстро.

Показания: Туберкулез (все формы).

Противопоказания: Гиперчувствительность, неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, подагра, детский возраст (до 13 лет), ХПН, беременность, период лактации.

Побочные действия: Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома). Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени - повышение активности "печеночных" трансаминаз. Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия. Прочие: гиперурикемия, обострение подагры. Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит. Лечение: симптоматическое.

Способ применения и дозы: Внутрь. При проведении первичного лечения - 15 мг/кг 1 раз в сутки.

При проведении повторного курса лечения - 25 мг/кг 1 раз в сутки, в течение 2 мес, затем переходят на 15 мг/кг 1 раз в сутки. Детям - 20-25 мг/кг однократно, после завтрака. Высшая суточная доза - 2 г. При почечной недостаточности доза корректируется в зависимости от КК: при КК более 100 мл/мин суточная доза - 20 мг/кг, 70-100 мл/мин - 15 мг/кг, менее 70 мл/мин - 10 мг/кг, у больных, находящихся на гемодиализе, - 5 мг/кг, в день диализа - 7 мг/кг.

Особые указания: В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты. Назначают только в комбинации с др. противотуберкулезными ЛС. При проведении длительной терапии необходимо регулярно контролировать функцию органа зрения, картину периферической крови, а также функциональное состояние печени и почек.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие: Усиливает эффекты противотуберкулезных ЛС, нейротоксичность ципрофлоксацина, аминогликозидов, аспарагиназы, карбамазепина, солей Li^+ , имипенема, метотрексата, хинина.

Коммерческие синонимы: диамбутол, комбутол (Lupin), миамбутол (Lederie), микобутол (Cadila), П.Д.Тол (Panacea Biotec), сервамбутол, темибутол (Themis Chemicals LTD), тубетол, этамбутол (Ipca; Wave International; Sanavita), а также Afimocil, Ambutol, Clobutol, Farmabutol, Olbutam, Themibutol, Tubetol и некоторые другие.

Пиразинамид

Международное наименование: Пиразинамид (Pyrazinamide)

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство

Описание действующего вещества (МНН): Пиразинамид.

Лекарственная форма: таблетки, таблетки покрытые оболочкой

Фармакологическое действие: Противотуберкулезный препарат. Действует на внутриклеточно расположенные микобактерии, хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Более эффективен в кислой среде. В зависимости от дозы оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект. В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность которой снижается при сочетании с др. противотуберкулезными ЛС.

Показания: Туберкулез.

Противопоказания: Гиперчувствительность. С осторожностью. Гиперурикемия, подагра, печеночная недостаточность.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту.

Нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания. Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия. Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница. Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe. Передозировка. Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС. Лечение: симптоматическое.

Способ применения и дозы: Внутрь, во время или после еды, 1 раз в день, предпочтительнее во время завтрака с небольшим количеством воды, в суточной дозе 20-30 мг/кг (при массе тела менее 50 кг - 1.5 г, более 50 кг - 2 г). Может назначаться по 90 мг/кг 1 раз в неделю, или по 2-2.5 г 3 раза в неделю, или по 3-3.5 г 2 раза в неделю. Максимальная суточная доза - 2.5 г. Курс лечения - 3 мес и более. В случае неудовлетворительной переносимости препарат назначают в 2-3 приема. У лиц пожилого и старческого возраста суточная доза должна не превышать 15 мг/кг. В этих случаях препарат целесообразно назначать через день. Детям - по 15-20 мг/кг 1 раз в день; максимальная суточная доза - 1.5 г. Пиразинамид применяют в комбинации с аминогликозидами (стрептомицином или канамицином в дозе 15 мг/кг), изониазидом (10 мг/кг), рифампицином (10 мг/кг).

Особые указания: При длительном лечении необходимо 1 раз в месяц контролировать активность АЛТ и концентрацию мочевой кислоты в крови.

У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

Взаимодействие: Совместим с др. противотуберкулезными ЛС: при хронических деструктивных формах пиразинамид рекомендуется сочетать с рифампицином или этамбутолом (лучше переносимость, чем при сочетании с рифампицином, но слабее эффект). Вероятность развития гепатотоксического действия увеличивается при совместном применении с рифампицином. При одновременном применении с ЛС, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Коммерческие синонимы: П-зайд (Cadila), П.Т.Б. (Amoun), пизина (Lupin), пиразинамид (Ipca; KRKA; Sanavita; Wave International), тизамид (ХЕ "тизамид") (Orion Pharma International), трикокс (Themis Chemicals), PZA CIBA, Aldinamid, Diazinamid, Eprazin, Farmizina, Isopyratsin, МК-56, Novamid, Piraldina, Piraside, Pyracinamide, Pyrazinamide tablets (Lederle Standard Products), Pyrfat, Pyramide, Pyran, PZA, Т 165, Tebrazid, Tisamid, Tubersan, Unipyranamide, Zinamide, Zoipir.

Стрептомицин

Международное наименование: Стрептомицин (Streptomycin)

Групповая принадлежность: Антибиотик, аминогликозид

Описание действующего вещества (МНН): Стрептомицин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения

Фармакологическое действие: Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Образуется в процессе жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces globisporus* (используемых для промышленного производства) или др. видов.

Оказывает бактериостатическое действие: проникая внутрь микробной клетки, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом, нарушая образование иницирующего комплекса - матричная РНК-30S субъединица рибосомы, что приводит к распаду полирибосом, и как следствие этого возникают дефекты при считывании информации с ДНК, синтезируются неполноценные белки, что приводит к остановке роста и развития микробной клетки. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Устойчив в слабокислой среде, но легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей при нагревании.

Показания: Туберкулез различной локализации (в т.ч. туберкулезный менингит).

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к др. аминогликозидам в анамнезе), тяжелая ХПН с азотемией и уремией, органические поражения VIII пары черепномозговых нервов, беременность. С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), облитерирующий эндартериит, ХСН II-III ст., ХПН, дегидратация, нарушение мозгового кровообращения, склонность к кровотечениям, пожилой и детский возраст, период лактации.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия). Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, периферический неврит, неврит лицевого нерва (ощущение жжения в области лица или полости рта, парестезии), редко - нервно-мышечная блокада при одновременном введении с миорелаксантами (затруднение дыхания, ночные апноэ, остановка дыхания), нейротоксическое действие (подергивание мышц, парестезии, эпилептические припадки).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (потеря слуха, звон, гудение или ощущение заложенности в ушах, снижение слуха, вплоть до необратимой глухоты), первыми симптомами являются вестибулярные и лабиринтные нарушения (дискоординация, головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (значительное увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, олигурия, полиурия, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота). Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, сыпь, ангионевротический отек, лихорадка. Местные реакции: гиперемия и боль в месте введения. Передозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройства мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение заложенности в ушах, нарушение дыхания). Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий - гемодиализ или перитонеальный диализ, антихолинэстеразные ЛС, соли Ca^{2+} , ИВЛ, др. симптоматическая и поддерживающая терапия.

Способ применения и дозы: В/м, интратрахеально, интрабронхиально (в виде аэрозолей), внутрь (для местного лечения инфекций ЖКТ). Разовая доза для взрослых при в/м введении - 0.5-1 г, суточная - 1-2 г. При плохой переносимости больным с массой тела менее 50 кг и лицам старше 60 лет - в суточной дозе 750 мг. Для детей в возрасте до 3 мес - в дозе из расчета 10 мг/кг/сут, в возрасте от 3 до 6 мес - 15 мг/кг, от 6 мес до 2 лет - 20 мг/кг. Для детей до 13 лет и подростков суточная доза - 15-20 мг/кг, но не более 500 мг/сут - для детей до 13 лет и 1 г/сут - для подростков. Максимальные дозы: детям в возрасте до 2 лет - 20 мг/кг/сут; 3-4 года: разовая - 150 мг, суточная - 300 мг; 5-6 лет: разовая - 175 мг, суточная - 350 мг; 7-9 лет: разовая - 200 мг, суточная - 400 мг; 9-14 лет: разовая - 250 мг, суточная - 500 мг. При лечении туберкулеза суточную дозу вводят в 1 прием, при плохой переносимости - в 2 приема, длительность лечения - 3 мес и более. Интратрахеально, взрослым - по 0.5-1 г 2-3 раза в неделю.

Для пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и ИБС начальная доза - 250 мг/сут, при хорошей переносимости дозу увеличивают.

При почечной недостаточности режимы терапии корректируют в соответствии с ее степенью.

Особые указания: 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. Аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах (поскольку они плохо всасываются из ЖКТ, связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было). При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

Взаимодействие: Несовместим с др. нефро- и ототоксичными ЛС (в т.ч. с др. аминогликозидами, полимиксинами). Снижает эффективность антимиастенических ЛС. Проявляет синергизм при взаимодействии с бета-лактамами антибиотиками. В/в введение индометацина снижает почечный клиренс стрептомицина, повышая концентрацию в крови и увеличивая T_{1/2}. Метоксифлуран увеличивает риск развития побочных эффектов. ЛС для ингаляционной общей анестезии (галогенсодержащие углеводороды), наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов, др. ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу, усиливают нервно-мышечную блокаду.

Коммерческие синонимы: диплостреп, сервистреп, стрептолин, стрептомицина сульфат ("Красфарма"; "Ферейн"; Sanavita; Roerig), стринин, стризолин, эндостреп, Streptomycine Sulfate.

Комбинированные препараты основного ряда

1. Комбинации двух основных препаратов.

Изо-Эремфат 150

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин
(Isoniazid+Rifampicin)

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав; оказывает противотуберкулезное действие.

Показания: Туберкулез (все формы).

Противопоказания: Гиперчувствительность, период лактации, печеночная недостаточность, беременность (I триместр), детский возраст (до 12 лет и с массой тела менее 45 кг). С осторожностью. Беременность (II-III триместры), ХПН, заболевания печени (в т.ч. в анамнезе), хронический алкоголизм, пожилые и ослабленные больные.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, по 1 таблетке в день, на протяжении всего курса кратковременной химиотерапии.

Взрослым с массой тела менее 50 кг - 450 мг (в пересчете на изониазид), при массе более 50 кг - максимально до 600 мг. Детям - 10-15 мг/сут. При ХПН - 8 мг/кг (в пересчете на рифампицин).

Особые указания: Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет. При длительном применении показаны систематический контроль функции печени (не реже 1 раза в месяц), картины периферической крови, наблюдение офтальмолога. При развитии стойких нарушений функции печени лечение прерывают и возобновляют после полной нормализации клинических и лабораторных показателей с низких начальных доз, с постепенным повышением. В период лечения не применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты). Не применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты, витамина В12 в сыворотке крови. Следует воздерживаться от употребления этанола.

Взаимодействие: Совместим со всеми противотуберкулезными ЛС (кроме циклосерина); вероятность побочных эффектов снижается при комбинировании с пиридоксином и глутаминовой кислотой. Снижает эффекты пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, дизопирамида, хинидина, ГКС (рифампицин - индуктор микросомальных "печеночных" ферментов). Изониазид повышает концентрацию фенитоина. Рифампицин изменяет параметры выведения бромсульфалеина.

Фтизопирам В6

Международное

наименование:

Изониазид+Пиразинамид+[Пиридоксин]
(Isoniazid+Pyrazinamide+[Pyridoxine]).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство.

Описание действующего вещества (МНН):

Изониазид+Пиразинамид+[Пиридоксин]

Описание для торгового наименования: Фтизопирам В6

Лекарственная форма: таблетки.

Фармакологическое действие: Комбинированное противотуберкулезное средство.

Показания: Туберкулез всех форм и локализаций, вызванный микобактериями чувствительными к изониазиду и пиразинамиду.

Противопоказания: Гиперчувствительность, эпилепсия и др. заболевания, сопровождающиеся склонностью к судорогам; неконтролируемая артериальная гипертензия, коронарная недостаточность, цирроз печени, острый гепатит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, микседема, бронхиальная астма, псориаз, гиперурикемия, подагра, беременность, период лактации, детский возраст (до 3 лет).

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, после еды, по 5-10 мг/кг (для взрослых и детей) 1 раз в сутки, ежедневно (3-4 мес), в последующем - через день. Курсовая доза индивидуальна, зависит от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата.

Особые указания: Во время лечения пациенты должны воздерживаться от приема этанола. При длительной терапии, а также у пациентов с нарушением функции печени рекомендуется контролировать общий анализ крови и показатели функции печени. Изониазид следует отменять только в тех случаях, если показатели трансаминаз более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы, т.к. может отмечаться бессимптомное преходящее повышение печеночных ферментов, которое не требует отмены препарата. При развитии острого или хронического гепатита изониазид необходимо отменить и не терапию изониазидом. Для профилактики и лечения периферической нейропатии, которая может развиваться на фоне терапии изониазидом, рекомендуется дополнительное назначение пиридоксина. У пациентов с приступами подагры в анамнезе, рекомендуется контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

При назначении пиразинамида пациентам с гипопластической анемией следует учитывать влияние препарата на время свертывания крови. Пиридоксина снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных ЛС на центральную и периферическую нервную систему; ослабляет действие леводопы при их совместном применении. При приеме изониазида в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая нейропатия), что может повлиять на способность к управлению автомобилем и на занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие: Изониазид замедляет метаболизм некоторых ЛС (в т.ч. фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты), поэтому при одновременном назначении с изониазидом дозы указанных препаратов рекомендуется снижать. Следует избегать одновременного применения изониазида и дисульфирама, т.к. это может приводить к психическим расстройствам. Изониазид повышает сывороточные концентрации карбамазепина, фенитоина и снижает концентрации кетоконазола и циклоспорина. Антациды снижают абсорбцию изониазида. Изониазид снижает эффективность пероральных контрацептивов, глипизида, толбутамида, теофиллина, толазамида, тиамин; усиливает побочные действия фенитоина; замедляет выведение триазолама, усиливает выведение тиамин; снижает содержание Zn^{2+} в крови, повышает его выведение. Этанол на фоне терапии изониазидом повышает риск возникновения гепатита.

Пиразинамид повышает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и снижает эффективность противоподагрических ЛС (аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфипиразон); может потребоваться увеличение дозы противоподагрических ЛС. При одновременном применении с пиразинамидом концентрация и эффективность циклоспорина могут снижаться.

Рифинаг

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин
(Isoniazid+Rifampicin)

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав; оказывает противотуберкулезное действие.

Показания: Туберкулез (все формы).

Противопоказания: Гиперчувствительность, период лактации, печеночная недостаточность, беременность (I триместр), детский возраст (до 12 лет и с массой тела менее 45 кг). С осторожностью. Беременность (II-III триместры), ХПН, заболевания печени (в т.ч. в анамнезе), хронический алкоголизм, пожилые и ослабленные больные.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, по 1 таблетке в день, на протяжении всего курса кратковременной химиотерапии.

Взрослым с массой тела менее 50 кг - 450 мг (в пересчете на изониазид), при массе более 50 кг - максимально до 600 мг. Детям - 10-15 мг/сут. При ХПН - 8 мг/кг (в пересчете на рифампицин).

Особые указания: Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет. При длительном применении показаны систематический контроль функции печени (не реже 1 раза в месяц), картины периферической крови, наблюдение офтальмолога. При развитии стойких нарушений функции печени лечение прерывают и возобновляют после полной нормализации клинических и лабораторных показателей с низких начальных доз.

Повышение постепенное. В период лечения не применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты). Не применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты, витамина В12 в сыворотке крови. Следует воздерживаться от употребления этанола.

Взаимодействие: Совместим со всеми противотуберкулезными ЛС (кроме циклосерина); вероятность побочных эффектов снижается при комбинировании с пиридоксином и глутаминовой кислотой. Снижает эффекты пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, дизопирамида, хинидина, ГКС (рифампицин - индуктор микросомальных "печеночных" ферментов). Изониазид повышает концентрацию фенитоина. Рифампицин изменяет параметры выведения бромсульфалеина.

Фтизоэтам

Международное наименование: Изониазид+Этамбутол (Isoniazid+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Этамбутол.

Лекарственная форма: таблетки, таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Показания: Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Противопоказания: Гиперчувствительность, эпилепсия, эпилептический синдром, бронхиальная астма, псориаз, ХПН, гепатит, цирроз печени, микседема, гиперурикемия, обострение подагры, неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, после еды, 1 раз в сутки (из расчета 5-10 мг/кг изониазида). В период интенсивной терапии (3-4 мес) назначают ежедневно, а затем - через день.

Особые указания: В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола. При длительной терапии и у пациентов с нарушением функции печени необходимо регулярно контролировать общий анализ крови и показатели функции печени. Для профилактики и лечения периферической невропатии, которая может развиваться на фоне терапии, дополнительно назначают пиридоксин (витамин В6). У пациентов с приступами подагры в анамнезе периодически контролируют концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. При назначении пациентам с гипопластической анемией учитывают влияние на время свертывания крови. При приеме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая невропатия), что влияет на способность управления автомобилем и на работу со сложным оборудованием. В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты. Препарат может оказывать отрицательное влияние на зрение. Зрение обычно нормализуется после своевременной отмены.

Взаимодействие: Замедляет метаболизм фенитоина, карбамазепина, вальпроата. Повышает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и снижает эффективность аллопуринола, колхицина, сульфипиразона и ЛС, блокирующих канальцевую секрецию. Снижает концентрацию в крови кетоконазола и циклоспорина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, глипизид, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови, увеличивает его выведение.

Одновременное назначение с препаратами, обладающими нейротоксическим действием, может увеличить вероятность развития неврита зрительного нерва и периферических невритов. Дисульфирам повышает риск развития психических расстройств.

Эбунекс

Международное наименование: Изониазид+Этамбутол (Isoniazid+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Этамбутол.

Лекарственная форма: таблетки, таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Показания: Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Противопоказания: Гиперчувствительность, эпилепсия, эпилептический синдром, бронхиальная астма, псориаз, ХПН, гепатит, цирроз печени, микседема, гиперурикемия, обострение подагры, неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, после еды, 1 раз в сутки (из расчета 5-10 мг/кг изониазида). В период интенсивной терапии (3-4 мес) назначают ежедневно, а затем - через день.

Особые указания: В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.

При длительной терапии и у пациентов с нарушением функции печени необходимо регулярно контролировать общий анализ крови и показатели функции печени. Для профилактики и лечения периферической невропатии, которая может развиваться на фоне терапии.

Дополнительно назначают пиридоксин (витамин В6). У пациентов с приступами подагры в анамнезе периодически контролируют концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. При назначении пациентам с гипопластической анемией учитывают влияние на время свертывания крови. При приеме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая невропатия), что влияет на способность управления автомобилем и на работу со сложным оборудованием. В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты. Препарат может оказывать отрицательное влияние на зрение. Зрение обычно нормализуется после своевременной отмены.

Взаимодействие: Замедляет метаболизм фенитоина, карбамазепина, вальпроата. Повышает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и снижает эффективность аллопуринола, колхицина, сульфипиразона и ЛС, блокирующих канальцевую секрецию. Снижает концентрацию в крови кетоконазола и циклоспорина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, глипизида, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови, увеличивает его выведение. Одновременное назначение с препаратами, обладающими нейротоксическим действием, может увеличить вероятность развития неврита зрительного нерва и периферических невритов. Дисульфирам повышает риск развития психических расстройств.

Рифакомб

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+Пиридоксин (Isoniazid+Rifampicin+Pyridoxine).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН):
Изониазид+Рифампицин+Пиридоксин.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат.

Показания: Туберкулез легких и других органов.

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 1 года), острые заболевания печени, желтуха, ХПН.С осторожностью: беременность (II-III триместры), заболевания печени и почек, сахарный диабет, пожилой возраст, истощенные больные.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Суточную дозу устанавливают с учетом массы тела пациента. При массе тела менее 40 кг - 3 таблетки; 40-49 кг - 4 таблетки; 50-64 кг - 5 таблеток; 65 кг и более - 6 таблеток. Суточную дозу принимать в один прием, натощак.

Особые указания: Назначают в составе комплексной терапии, как правило, на начальной стадии туберкулезного процесса. В процессе лечения необходим контроль активности "печеночных" трансаминаз, мочевой кислоты в плазме. При появлении признаков нарушения функции печени необходимо прекратить прием препарата. После прерывания курса лечения возобновлять прием препарата необходимо с осторожностью, из-за риска развития гепато- и нефротоксичности. При применении препарата возможно окрашивание слюны, мокроты, мочи и слезной жидкости в оранжево-красный цвет. В период лечения необходимо дополнительно назначать витамин D для профилактики нарушений обмена Ca^{2+} и фосфора.

Взаимодействие: Рифампицин - индуктор микросомального окисления; при одновременном приеме ГКС, гормональных контрацептивов, дапсона, фенитоина, сердечных гликозидов и хинидина может наблюдаться ускорение метаболизма этих ЛС, поэтому дозу их необходимо увеличивать, а при отмене рифампицина снижать.

Одновременное применение изониазида и фенитоина приводит к повышению концентрации последнего в крови, в связи с чем может потребоваться снижение дозы фенитоина.

При одновременном применении изониазида и циклосерина может наблюдаться ослабление эффекта пиридоксина.

2. Комбинации трех основных препаратов.

Рифакомб плюс

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид (Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+ Рифампицин+ Пиразинамид.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблеток набор.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное и противотуберкулезное действие, активен в отношении популяции *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития.

Показания: Туберкулез (любой локализации, в первый период интенсивного лечения).

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, острые заболевания печени различного генеза, легочно-сердечная недостаточность II-III ст.; гиперурикемия, подагра; пурпура; беременность (I триместр); период лактации; детский возраст (до 12 лет - для Рифатера).

С осторожностью: заболевания печени, почек, хронический алкоголизм, у пожилых и ослабленных больных, беременность (II-III триместры).

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, за 1-2 ч до еды в один прием.

Рифатер: масса тела менее 40 кг - 3 таблетки, 40-49 кг - 4 таблетки, 50-64 кг - 5 таблеток, 65 и более - 6 таблеток. Трикокс: масса тела менее 50 кг - 3 таблетки, более 50 кг - 4 таблетки. Детям 10-15 мг/кг/сут в пересчете на рифампицин, но не более 600 мг/сут. Курс лечения - 2 мес, с дальнейшим приемом комбинаций изониазида и рифампицина или изониазида и этамбутола.

Особые указания: Перед началом лечения и каждые 2-4 нед определяют содержание глутаматацетаттрансаминазы и глутаматоксалоацетаттрансаминазы. Возможна комбинация с витамином B6. При повышении активности "печеночных" трансаминаз препарат отменяют. Возобновляют лечение после нормализации показателей. Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкой гиперурикемии и обострения подагрического артрита лечение отменяют. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови. В период лечения не следует применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты). При длительном приеме проводят контроль функции печени, почек, картины периферической крови и осмотр офтальмолога. Запрещается употребление этанола. В процессе лечения рекомендуется дополнительный прием витамина D для профилактики нарушений обмена кальция и фосфора. При назначении в последние недели беременности возможно послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного (лечение: витамин K).

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

Взаимодействие: Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина.

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеванием печени в анамнезе. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), назначают спустя 4 ч после приема рифампицина. Рифампицин снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла, циметидина. Рифампицин вызывает индукцию ферментных систем печени, ускоряет метаболизм. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови, снижает эффективность пероральных комбинированных контрацептивных ЛС, глипизида, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови, увеличивает его выведение. Рифампицин повышает скорость выведения бромсульфалеина.

Майрин

Международное наименование:

Изониазид+Рифампицин+Этамбутол
(Isoniazid+Rifampicin+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин+Этамбутол.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное, противотуберкулезное действие, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития.

Показания: Туберкулез (интенсивная и поддерживающая фазы лечения - начальная фаза легочного и внелегочного процесса), в т.ч. в комбинации с др. противотуберкулезными ЛС (включая пиразинамид, стрептомицин).

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, гепатит, неврит зрительного нерва. С осторожностью: беременность, период лактации, эпилепсия, психоз, печеночная и/или почечная недостаточность, подагра, пожилой возраст.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, за 1-2 ч до еды. Дозы рассчитывают, исходя из рекомендуемых суточных доз 3 составляющих компонентов: этамбутола - 15-25 мг/кг, рифампицина - 8-12 мг/кг (не более 600 мг), изониазида - 5-10 мг/кг (не более 300 мг). Курс лечения - 1-3 мес. Майрин: суточная доза - 1 таблетка на 15 кг. Может быть использован альтернативный режим дозирования: для пациентов с массой тела 40-49 кг - 3 таблетки; для пациентов с массой тела больше 50 кг - 4 таблетки.

Особые указания: В последнем триместре беременности следует назначать с витамином К, т.к. рифампицин может вызвать постнатальные геморрагии у матери и плода. Во время длительной терапии необходим периодический контроль функции почек, печени, кроветворной системы. Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием без согласования с врачом. Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

Следует иметь в виду, что препарат окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови. Перед началом лечения, а также периодически во время лечения (ежемесячно при дозе этамбутола, превышающей 15 мг/кг/сут) рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента.

Определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения, офтальмоскопию. Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом этамбутола. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиваться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Восстановление остроты зрения обычно происходит через 1 нед или месяцы после отмены препарата. Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений. Во время лечения следует избегать приема этанола во избежание развития гепатотоксического эффекта.

Взаимодействие: Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина. Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеваниями печени в анамнезе. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (Al_3+ гидросиликат), назначают спустя 4 ч после приема рифампицина.

Рифампицин снижает активность (вследствие индукции ферментных систем печени и ускорения метаболизма) пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, хинидина, мексилетина), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла и циметидина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови (усиливает побочные эффекты фенитоина).

Снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, пероральных гипогликемических ЛС, теофиллина, толазомида, витамина В1 (усиливает его выведение); уменьшает выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови (увеличение его выведения).

Зукокс

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид (Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблеток набор.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное и противотуберкулезное действие, активен в отношении популяции *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития.

Показания: Туберкулез (любой локализации, в первый период интенсивного лечения).

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, острые заболевания печени различного генеза, легочно-сердечная недостаточность II-III ст.; гиперурикемия, подагра; пурпура; беременность (I триместр); период лактации; детский возраст (до 12 лет - для Рифатера). С осторожностью. Заболевания печени, почек, хронический алкоголизм, у пожилых и ослабленных больных, беременность (II-III триместры).

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, за 1-2 ч до еды в один прием. Рифатер: масса тела менее 40 кг - 3 таблетки, 40-49 кг - 4 таблетки, 50-64 кг - 5 таблеток, 65 и более - 6 таблеток. Трикокс: масса тела менее 50 кг - 3 таблетки, более 50 кг - 4 таблетки.

Детям 10-15 мг/кг/сут в пересчете на рифампицин, но не более 600 мг/сут. Курс лечения - 2 мес, с дальнейшим приемом комбинаций изониазида и рифампицина или изониазида и этамбутола.

Особые указания: Перед началом лечения и каждые 2-4 нед определяют содержание глутаматацетаттрансаминазы и глутаматоксалоацетаттрансаминазы. Возможна комбинация с витамином B6. При повышении активности "печеночных" трансаминаз препарат отменяют. Возобновляют лечение после нормализации показателей. Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкой гиперурикемии и обострения подагрического артрита лечение отменяют. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови. В период лечения не следует применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты). При длительном приеме проводят контроль функции печени, почек, картины периферической крови и осмотр офтальмолога. Запрещается употребление этанола. В процессе лечения рекомендуется дополнительный прием витамина D для профилактики нарушений обмена кальция и фосфора.

При назначении в последние недели беременности возможно послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного (лечение: витамин К). Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

Взаимодействие: Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина. Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеванием печени в анамнезе. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), назначают спустя 4 ч после приема рифампицина.

Рифампицин снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла, циметидина. Рифампицин вызывает индукцию ферментных систем печени, ускоряет метаболизм. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови, снижает эффективность пероральных комбинированных контрацептивных ЛС, глипизид, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови, увеличивает его выведение. Рифампицин повышает скорость выведения бромсульталеина.

3. Комбинации четырех основных препаратов.

Изокомб

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+
Пиразинамид+Этамбутол+Пиридоксин.

(Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide+Ethambutol+Pyridoxine).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Пиразинамид+Рифампицин+Этамбутол+[Пиридоксин].

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированное противотуберкулезное средство.

Показания: Туберкулез (впервые выявленный, любые формы).

Противопоказания: Гиперчувствительность, заболевания печени и ЖКТ в острой стадии, заболевания ЦНС (в т.ч. эпилепсия, др. заболевания со склонностью к судорожным припадкам), заболевания органов зрения (неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз), детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, утром, натощак за 30-40 мин до еды. Дозирование проводится по рифампицину - 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток. Курс лечения - 2-4 мес. При массе тела более 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида - 10 мг/кг). При необходимости можно сочетать с в/м введением стрептомицина в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки.

Взаимодействие: Приём изониазида, рифампицина, этамбутола и, особенно, пиразинамида в комбинированной лекарственной форме значительно повышает антимикробную активность в отношении микобактерий туберкулеза.

Рифампицин индуцирует некоторые ферменты системы цитохром Р450, ускоряя метаболизм преднизолона, фенитоина, хинидина, пероральных антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, противогрибковых препаратов, циметидина, циклоспорина. Изониазид снижает связь рифампицина с белками плазмы, пиразинамид замедляет экскрецию рифампицина. ПАСК ухудшает абсорбцию рифампицина. Приём рифампицина с ломефлоксацином и офлоксацином приводит к снижению антимикробной активности этих комбинаций в отношении микобактерий туберкулеза. Антациды, опиоидные анальгетики снижают биодоступность рифампицина. Изониазид: ингибиторы МАО увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС, ССС. Пиридоксин, глутаминовая кислота уменьшают риск развития побочных эффектов изониазида. Совместный прием изониазида и циклосерина увеличивает риск развития нейротоксических побочных эффектов. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается гепатотоксичность. Гидроксид алюминия снижает абсорбцию этамбутола. Приём этамбутола с аминогликозидами, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями Li⁺, хинином усиливает риск нейротоксического действия ЛС. Этамбутол усиливает антимикробную активность других противотуберкулезных ЛС. Пиридоксин ослабляет действие леводопы при совместном их применении, снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных ЛС на ЦНС и периферическую нервную систему.

Форкокс

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+

Пиразинамид+Этамбутол

(Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид+Этамбутол.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблеток и капсул набор, таблеток набор.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное, противотуберкулезное действие, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях развития.

Показания: Туберкулез (начальная фаза легочного и внелегочного процесса), в т.ч. в комбинации с др. противотуберкулезными препаратами (стрептомицин).

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, острый гепатит, неврит зрительного нерва, детский возраст. С осторожностью: беременность, период лактации; эпилепсия, психоз, печеночная и/или почечная недостаточность, подагра, пожилой возраст.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, за 1-2 ч до еды. Дозы рассчитывают, исходя из рекомендуемых суточных доз 4 составляющих компонентов: этамбутола - 15-25 мг/кг, рифампицина - 8-12 мг/кг (не более 600 мг), изониазида - 5-10 мг/кг (не более 300 мг), пиразинамида - 20-35 мг/кг (не более 3 г). Курс лечения - 1-3 мес. Майрин-П: в дозе 1 таблетка/10 кг; максимальная доза - 5 таблеток.

Особые указания: В последнем триместре беременности следует назначать с витамином К, т.к. рифампицин может вызвать постнатальные геморрагии у матери и плода. Во время длительной терапии необходим периодический контроль функции почек, печени, кроветворной системы.

Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачом. Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

Окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови. Перед началом лечения, а также периодически во время лечения (ежемесячно - при дозе этамбутола, превышающей 15 мг/кг/сут) рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента (определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения, офтальмоскопию). Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом этамбутола. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения.

В течение 1-2 лет терапии может развиваться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Восстановление остроты зрения обычно происходит через недели или месяцы после отмены препарата. Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений. Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола. Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеддерский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование МАО и диаминооксидазы плазмы изониазидом, что влияет на метаболизм тирамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре). Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня мочевой кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

Взаимодействие: Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина.

Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеваниями печени в анамнезе. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (Al_3+ гидросиликат) назначают спустя 4 ч после приема рифампицина. Рифампицин снижает активность (вследствие индукции ферментных систем печени и ускорения метаболизма) пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, хинидина, мексилетина), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла и циметидина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови (усиливает побочные эффекты фенитоина), снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, пероральных гипогликемических ЛС, теофиллина, толазомида, витамина В1 (усиливает его выведение); уменьшает выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови (увеличение его выведения).

Ласлонвита

Международное наименование: Изониазид+Пиразинамид+

Рифампицин+Этамбутол+[Пиридоксин]

(Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin+Ethambutol+[Pyridoxine]).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство комбинированное.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Пиразинамид+Рифампицин+Этамбутол+[Пиридоксин].

Описание для торгового наименования: Ласлонвита.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированное противотуберкулезное средство.

Показания: Туберкулез (впервые выявленный, любые формы).

Противопоказания: Гиперчувствительность, заболевания печени и ЖКТ в острой стадии, заболевания ЦНС (в т.ч. эпилепсия, др. заболевания со склонностью к судорожным припадкам), заболевания органов зрения (неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз), детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, утром, натощак за 30-40 мин до еды. Дозирование проводится по рифампицину - 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток. Курс лечения - 2-4 мес. При массе тела более 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида - 10 мг/кг). При необходимости можно сочетать с в/м введением стрептомицина в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки.

Взаимодействие: Приём изониазида, рифампицина, этамбутола и, особенно, пиразинамида в комбинированной лекарственной форме значительно повышает антимикробную активность в отношении микобактерий туберкулеза. Рифампицин индуцирует некоторые ферменты системы цитохром Р450, ускоряя метаболизм преднизолона, фенитоина, хинидина, пероральных антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, противогрибковых препаратов, циметидина, циклоспорина.

Изониазид снижает связь рифампицина с белками плазмы, пиразинамид замедляет экскрецию рифампицина. ПАСК ухудшает абсорбцию рифампицина. Приём рифампицина с ломефлоксацином и офлоксацином приводит к снижению антимикробной активности этих комбинаций в отношении микобактерий туберкулеза.

Антациды, опиоидные анальгетики снижают биодоступность рифампицина. Изониазид: ингибиторы МАО увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС, ССС. Пиридоксин, глутаминовая кислота уменьшают риск развития побочных эффектов изониазида. Совместный прием изониазида и циклосерина увеличивает риск развития нейротоксических побочных эффектов. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается гепатотоксичность. Гидроксид алюминия снижает абсорбцию этамбутола. Прием этамбутола с аминогликозидами, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями Li⁺, хинином усиливает риск нейротоксического действия ЛС. Этамбутол усиливает антимикробную активность др. противотуберкулезных ЛС. Пиридоксин ослабляет действие леводопы при совместном их применении, снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных ЛС на ЦНС и периферическую нервную систему.

Рукокс-4

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+

Пиразинамид+Этамбутол

(Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид+Этамбутол.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблеток и капсул набор, таблеток набор.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное, противотуберкулезное действие, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях развития.

Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Показания: Туберкулез (начальная фаза легочного и внелегочного процесса), в т.ч. в комбинации с др. противотуберкулезными препаратами (стрептомицин).

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, острый гепатит, неврит зрительного нерва, детский возраст. С осторожностью. Беременность, период лактации; эпилепсия, психоз, печеночная и/или почечная недостаточность, подагра, пожилой возраст.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, за 1-2 ч до еды.

Дозы рассчитывают, исходя из рекомендуемых суточных доз 4 составляющих компонентов: этамбутола - 15-25 мг/кг, рифампицина - 8-12 мг/кг (не более 600 мг), изониазида - 5-10 мг/кг (не более 300 мг), пиразинамида - 20-35 мг/кг (не более 3 г). Курс лечения - 1-3 мес. Майрин-П: в дозе 1 таблетка/10 кг; максимальная доза - 5 таблеток.

Особые указания: В последнем триместре беременности следует назначать с витамином К, т.к. рифампицин может вызвать постнатальные геморрагии у матери и плода. Во время длительной терапии необходим периодический контроль функции почек, печени, кроветворной системы. Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачом.

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. Окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови.

Перед началом лечения, а также периодически во время лечения (ежемесячно - при дозе этамбутола, превышающей 15 мг/кг/сут) рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента (определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения, офтальмоскопию). Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом этамбутола. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиваться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Восстановление остроты зрения обычно происходит через недели или месяцы после отмены препарата.

Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений. Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола. Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеширский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование МАО и диаминоксидазы плазмы изониазидом, что влияет на метаболизм тирамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре). Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня мочевой кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

Взаимодействие: Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина. Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеваниями печени в анамнезе.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (Al³⁺ гидросиликат) назначают спустя 4 ч после приема рифампицина. Рифампицин снижает активность (вследствие индукции ферментных систем печени и ускорения метаболизма) пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, хинидина, мексилетина), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла и циметидина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови (усиливает побочные эффекты фенитоина), снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, пероральных гипогликемических ЛС, теофиллина, толазомида, витамина В1 (усиливает его выведение); уменьшает выведение триазолама.

Репин В6

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+
Пиразинамид+Этамбутол+Пиридоксин
(Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide+Ethambutol+Pyridoxine).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Пиразинамид+Рифампицин+Этамбутол+[Пиридоксин].

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированное противотуберкулезное средство. Соответствует отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Показания: Туберкулез (впервые выявленный, любые формы).

Противопоказания: Гиперчувствительность, заболевания печени и ЖКТ в острой стадии, заболевания ЦНС (в т.ч. эпилепсия, др. заболевания со склонностью к судорожным припадкам), заболевания органов зрения (неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз), детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, утром, натощак за 30-40 мин до еды. Дозирование проводится по рифампицину - 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток. Курс лечения - 2-4 мес. При массе тела более 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида - 10 мг/кг). При необходимости можно сочетать с в/м введением стрептомицина в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки.

Взаимодействие: Приём изониазида, рифампицина, этамбутола и, особенно, пиразинамида в комбинированной лекарственной форме значительно повышает антимикробную активность в отношении микобактерий туберкулеза. Рифампицин индуцирует некоторые ферменты системы цитохром Р450, ускоряя метаболизм преднизолона, фенитоина, хинидина, пероральных антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, противогрибковых препаратов, циметидина, циклоспорина.

Изониазид снижает связь рифампицина с белками плазмы, пиразинамид замедляет экскрецию рифампицина. ПАСК ухудшает абсорбцию рифампицина. Приём рифампицина с ломефлоксацином и офлоксацином приводит к снижению антимикробной активности этих комбинаций в отношении микобактерий туберкулеза. Антациды, опиоидные анальгетики снижают биодоступность рифампицина. Изониазид: ингибиторы МАО увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС, ССС. Пиридоксин, глутаминовая кислота уменьшают риск развития побочных эффектов изониазида.

Совместный прием изониазида и циклосерина увеличивает риск развития нейротоксических побочных эффектов. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается гепатотоксичность. Гидроксид алюминия снижает абсорбцию этамбутола. Прием этамбутола с аминогликозидами, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями Li^+ , хинином усиливает риск нейротоксического действия ЛС. Этамбутол усиливает антимикробную активность др. противотуберкулезных ЛС. Пиридоксин ослабляет действие леводопы при совместном их применении, снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных ЛС на ЦНС и периферическую нервную систему.

Римстар 4-ФДС

Международное наименование: Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид+Этамбутол (Isoniazid+Rifampicin+Pyrazinamide+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид+Этамбутол.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблеток и капсул набор, таблеток набор.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное, противотуберкулезное действие, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях развития. Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Показания: Туберкулез (начальная фаза легочного и внелегочного процесса), в т.ч. в комбинации с др. противотуберкулезными препаратами (стрептомицин).

Противопоказания: Гиперчувствительность, желтуха, острый гепатит, неврит зрительного нерва, детский возраст. С осторожностью: беременность, период лактации; эпилепсия, психоз, печеночная и/или почечная недостаточность, подагра, пожилой возраст.

Побочные действия: Соответствуют отдельным препаратам, входящим в комбинацию (см. выше).

Способ применения и дозы: Внутрь, за 1-2 ч до еды. Дозы рассчитывают, исходя из рекомендуемых суточных доз 4 составляющих компонентов: этамбутола - 15-25 мг/кг, рифампицина - 8-12 мг/кг (не более 600 мг), изониазида - 5-10 мг/кг (не более 300 мг), пиразинамида - 20-35 мг/кг (не более 3 г). Курс лечения - 1-3 мес. Майрин-П: в дозе 1 таблетка/10 кг; максимальная доза - 5 таблеток.

Особые указания: В последнем триместре беременности следует назначать с витамином К, т.к. рифампицин может вызвать постнатальные геморрагии у матери и плода. Во время длительной терапии необходим периодический контроль функции почек, печени, кроветворной системы. Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачом.

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. Окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови. Перед началом лечения, а также периодически во время лечения (ежемесячно - при дозе этамбутола, превышающей 15 мг/кг/сут) рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента (определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения, офтальмоскопию). Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом этамбутола.

Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиваться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Восстановление остроты зрения обычно происходит через недели или месяцы после отмены препарата. Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений. Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола. Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня мочевой кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

Взаимодействие: Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина. Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеваниями печени в анамнезе. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (Al_3+ гидросиликат) назначают спустя 4 ч после приема рифампицина. Рифампицин снижает активность (вследствие индукции ферментных систем печени и ускорения метаболизма) пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, хинидина, мексилетина), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорино А, бета-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла и циметидина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови (усиливает побочные эффекты фенитоина), снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, пероральных гипогликемических ЛС, теофиллина, толазомида, витамина В1.

II. Резервные противотуберкулезные препараты.

Канамицин

Международное наименование: Канамицин (Kanamycin).

Групповая принадлежность: Антибиотик, аминогликозид.

Описание действующего вещества (МНН): Канамицин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, таблетки.

Фармакологическое действие: Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, проникает в микробную клетку, связывается со специфичными белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса транспортной и матричной РНК (30S субъединицей рибосомы) и блокирует синтез протеинов, повреждает мембраны микробной клетки. Эффективен в отношении кислотоустойчивых бактерий: *Mycobacterium tuberculosis* (в т.ч. устойчивых к стрептомицину, ПАСК, изониазиду и др. противотуберкулезным ЛС, кроме виомицина).

Показания: туберкулез любой локализации, вызванный чувствительными штаммами. Парентеральное введение - туберкулез ЦНС, органов дыхания (в т.ч. эмпиема плевры).

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к др. аминогликозидам в анамнезе). Парентеральное введение - тяжелая ХПН с азотемией и уремией, неврит VIII пары черепно-мозговых нервов, беременность. С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), почечная недостаточность, пожилой возраст, недоношенные дети, период новорожденности (до 1 месяца), период лактации.

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 кал). Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, парестезии, эпилептические припадки), нарушение нервно-мышечной передачи (остановка дыхания). 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). Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность - нарушение функции почек (увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия). Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, лихорадка, ангионевротический отек. Передозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройства мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение закладывания в ушах, нарушение дыхания). Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий - гемодиализ или перитонеальный диализ, антихолинэстеразные ЛС, соли Ca^{2+} , ИВЛ, др. симптоматическая и поддерживающая терапия.

Способ применения и дозы: При туберкулезе - в/м, взрослым - по 1 г 1 раз в сутки или по 0.5 г 2 раза в день, детям - по 15-20 мг/кг/сут, но не более 0.5-0.75 г. Каждый 7 день - перерыв. В полости (плевральную, брюшную, суставную) для промываний вводят по 10-50 мл 0.25% водного раствора. Раствор для инъекций можно использовать также в виде аэрозольных ингаляций по 250 мг 2-4 раза в сутки.

Особые указания: 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 в высоких дозах 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. Аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах (поскольку они плохо всасываются из ЖКТ, связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было). Пациентам с 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.

Взаимодействие: Снижает эффект антимиастенических ЛС. Усиливает миорелаксирующее действие курареподобных ЛС, общих анестетиков и полимиксинов. Фармацевтически несовместим со стрептомицином, гентамицином, мономицином, пенициллинами, гепарином, цефалоспорины, капреомицином, амфотерицином В, эритромицином, нитрофурантоином, виомицином. Бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, пенициллины) у больных с тяжелой ХПН снижают эффект аминогликозидов. Налидиксовая кислота, полимиксин, цисплатин и ванкомицин увеличивают риск развития ото- и нефротоксичности. Диуретики (особенно фуросемид), цефалоспорины, пенициллины, сульфаниламиды и НПВП, 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 внутривенном введении канамицина. Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (удлинение T_{1/2} и снижение клиренса). Метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и др. ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве ЛС для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефрооксического действия и остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

Коммерческие синонимы: канамицина сульфат ("Мосхимфармпрепараты"; "Октябрь"; "Ферейн"), кантрекс, канацин, каноксин, резистомицин ("Bayer"), япамицин, а также Archimicina, Cristalomicina, Kanacet, Kantrim, Negakan, Tokomicina, Visiokan и десятки других.

Микобутин

Международное наименование: Рифабутин (Rifabutin).

Групповая принадлежность: Антибиотик, ансамицин.

Описание действующего вещества (МНН): Рифабутин.

Лекарственная форма: капсулы.

Фармакологическое действие: Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Селективно подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий. Оказывает бактерицидное действие. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium* spp. (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, в т.ч. расположенных внутриклеточно) и др. атипичных микобактерий. От 1/3 до 1/2 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, резистентных к рифампицину, чувствительны к рифабутину, что указывает на неполную перекрестную резистентность между этими антибиотиками.

При монотерапии быстро развивается устойчивость.

Показания: Туберкулез легких хронический полирезистентный, вызванный рифампицин-резистентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии). Инфекции (как локализованные, так и диссеминированные формы), вызванные *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* (в т.ч. расположенных внутриклеточно), *Mycobacterium xenopi* и др. атипичными бактериями (в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом с количеством CD4-лимфоцитов 200/мкл и ниже) - лечение (в составе комплексной терапии) и профилактика (монотерапия).

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к рифампицину), беременность, период лактации. С осторожностью: тяжелая почечная/печеночная недостаточность.

Побочные действия: Тошнота, рвота, изменение вкуса (дисгевзия), диарея, боль в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз, желтуха. Лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Артралгия, миалгия. Аллергические реакции: лихорадка, сыпь, редко - эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок, увеит. Передозировка: симптомы - усиление побочных эффектов. Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия, назначение диуретиков.

Способ применения и дозы: Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Профилактика инфекции у пациентов с иммунодепрессией - 300 мг/сут. В комбинации с др. ЛС: при нетуберкулезной микобактериальной инфекции - 450-600 мг/сут, до 6 мес с момента получения отрицательного посева. При хроническом полирезистентном туберкулезе легких - 300-450 мг/сут, до 6 мес с момента получения отрицательного посева. При вновь диагностированном легочном туберкулезе - 150-300 мг/сут, в течение 6 мес.

При КК ниже 30 мл/мин дозу снижают на 50%. При умеренных нарушениях функции печени и/или почек не требуется коррекции дозы.

Особые указания: В период лечения необходимо периодически контролировать число лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, активность "печеночных" ферментов. Риск развития увеита повышается при комбинации с кларитромицином или приеме в высоких дозах. При развитии увеита показана консультация офтальмолога, временная отмена препарата. Может придавать красновато-оранжевый цвет моче, коже и секретируемым жидкостям. Пациентам, принимающим препарат, не следует носить контактные линзы из-за возможности их окраски в оранжевый цвет. Применение рифабутина в качестве монотерапии для профилактики заболевания, вызываемого *Mycobacterium avium*, у больных туберкулезом может приводить к развитию перекрестной устойчивости к рифабутину и рифампицину. Целесообразно комбинировать с противотуберкулезными ЛС, не принадлежащими к группе рифамицина. Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны, следует использовать др. средства контрацепции.

Взаимодействие: Ускоряет метаболизм ЛС в печени (требуется увеличение дозировки). Снижает концентрацию зидовудина в плазме. Маловероятно развитие клинически значимых взаимодействий с этамбутолом, теофиллином, сульфаниламидами, пиразинамидом, флуконазолом, залцитабином. Флуконазол и кларитромицин повышают концентрацию препарата в плазме (при одновременном приеме с кларитромицином суточную дозу уменьшают до 300 мг).

ПАСК

Международное наименование: Аминосалициловая кислота (Aminosalicylic acid).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Аминосалициловая кислота.

Описание для торгового наименования: ПАСК.

Лекарственная форма: таблетки, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, гранулы покрытые оболочкой, раствор для внутривенного введения, таблетки покрытые оболочкой, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, гранулы покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезное средство. Оказывает бактериостатическое действие. В основе туберкулостатического действия лежит конкуренция с ПАБК за активный центр дигидроптероатсинтетазы - фермента, превращающего ПАБК в дигидрофолиевую кислоту, и ингибирует синтез фолиевой кислоты в микробной клетке и/или синтез компонентов клеточной стенки микробактерий, снижая захват Fe последними. По туберкулостатической активности уступает изониазиду и стрептомицину.

Проявляет активность только в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (минимальная подавляющая концентрация *in vitro* 1-5 мкг/мл). Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Не действует на другие микобактерии. Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно. Применяется только в комбинации с др. противотуберкулезными ЛС, что замедляет развитие резистентности к ним. Оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ.

Показания: Туберкулез различных форм и локализаций (в комплексе с др. противотуберкулезными ЛС), в т.ч. при множественной лекарственной устойчивости к др. противотуберкулезным ЛС.

Противопоказания: Гиперчувствительность, в т.ч. к др. салицилатам; тяжелые заболевания почек и печени (почечная и/или печеночная недостаточность, нефрит нетуберкулезной этиологии, гепатит, цирроз печени); декомпенсированная ХСН; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: снижение или потеря аппетита, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запор; повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, желтуха; редко - лекарственный гепатит (в т.ч. с летальным исходом). Со стороны органов кроветворения: редко - тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), В12-дефицитная анемия, гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса. Со стороны мочеполовой системы: протеинурия, гематурия, кристаллурия. Аллергические реакции: сыпь (крапивница, пурпура, энантема, эксфолиативный дерматит, синдром, напоминающий инфекционный мононуклеоз или лимфому), лихорадка, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

Прочие: в больших дозах - антитиреоидное действие; при длительном применении - зобогенный эффект, лекарственный гипотиреоз, микседема; перикардит, гипогликемия, неврит зрительного нерва, энцефалопатия, синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, мигрирующий легочный инфильтрат), васкулит, снижение протромбина.

Способ применения и дозы: Внутрь, через 0.5-1 ч после еды, запивая водой, молоком, щелочной минеральной водой, 0.5-2% раствором натрия гидрокарбоната. Взрослым - по 9-12 г/сут в 3-4 приема; истощенным взрослым больным (с массой тела менее 50 кг) - 6 г/сут в 3-4 приема. Детям - из расчета 0.2 г/кг/сут в 3-4 приема (суточная доза не более 10 г).

В условиях амбулаторного лечения можно назначать всю суточную дозу в один прием, при плохой переносимости - в 2 приема. При сопутствующих заболеваниях ЖКТ и начальных формах амилоидоза максимальная суточная доза - 4-6 г/сут. Количество курсов и общая продолжительность лечения определяются индивидуально.

Особые указания: Применяют в комбинации с более активными противотуберкулезными ЛС.

В процессе лечения рекомендуется систематически исследовать мочу и кровь, контролировать активность печеночных трансаминаз. Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического туберкулезного поражения не являются противопоказанием к применению. Развитие протеинурии и гематурии требует временной отмены препарата. При первых признаках, указывающих на аллергическую реакцию, прием препарата следует прекратить и провести десенсибилизирующую терапию.

Взаимодействие: Совместим с др. противотуберкулезными ЛС. Замедляет возникновение резистентности к изониазиду и стрептомицину. При совместном применении с изониазидом повышает его концентрацию в крови вследствие конкуренции за общие пути метаболизма. Нарушает всасывание и снижает эффективность рифампицина, эритромицина и линкомицина. Нарушает усвоение цианокобаламина (возможно развития В12-дефицитной анемии). Снижает концентрацию дигоксина в крови на 40%. Антацидные средства не нарушают абсорбцию препарата. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов - производных кумарина и индандиона (требуется коррекция дозы антикоагулянтов). При применении йодсодержащих гормонов щитовидной железы, их аналогов и антагонистов (включая антитиреоидные средства) следует учитывать, что на фоне ПАБК изменяется концентрация Т4 и ТТГ в крови. Аммония хлорид повышает риск развития кристаллурии. Одновременный прием с этионамидом повышает риск гепатотоксичности. Дифенгидрамин снижает эффективность аminosалициловой кислоты. Пробенецид снижает экскрецию аminosалициловой кислоты, повышая ее концентрацию в плазме.

Коммерческие синонимы: аминацил, аминопар, памисил, пара-пас, парасал, ПАСК {XE "ПАСК"} ("Татхимфармпрепараты"), тебаминал, вофапас. Acipas, Aminox "Hoechst", Bactilan, Depas, Enteropas, Ital PAS, Na-PAS, Natrium pasalicylicum, Oripas, PAC, Pasalate, Sodiopas, Sif-Pas, Tubopas, Vaco-Pas, Wofapas, Paser (Jacobus Pharmaceutical) — гранулы пролонгированного действия.

Капреомицин

Международное наименование: Капреомицин (Capreomycin).

Групповая принадлежность: Антибиотик.

Описание действующего вещества (МНН): Капреомицин.

Описание для торгового наименования: Капреомицин.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Фармакологическое действие: Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* (МПК - 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 виомицином и частичную - с аминогликозидами. Оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).

Показания: Туберкулез легких (в т.ч. при неэффективности и непереносимости ЛС I ряда).

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 12 лет - безопасность и эффективность применения не установлены).

Побочные действия: Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (олигурия, нарушение функции почек). Лабораторные показатели: тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз, гиперурикурия (более 20 мг/100 мл), цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия. Со стороны нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада. Со стороны органов чувств: ототоксичность, вестибулярные нарушения. Местные реакции: боль и уплотнение в месте инъекции, асептический некроз.

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

Способ применения и дозы:

В/м (глубоко) и в/в, по 1 г 1 раз в сутки (не более 20 мг/кг/сут) в течение 60-120 дней, далее по 1 г 2 или 3 раза в неделю в течение 12-24 мес, в комбинации с др. противотуберкулезными ЛС. Больным с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с КК: при анурии суточная доза - 1.29 мг/кг, в течение 48 ч - 2.58 мг/кг, 72 ч - 3.87 мг/кг; при КК 10 мл/мин за 24 ч - 2.43 мг/кг, 48 ч - 4.87 мг/кг, 72 ч - 7.3 мг/кг; при КК 20 мл/мин за 24 ч - 3.58 мг/кг, 48 ч - 7.16 мг/кг, 72 ч - 10.7 мг/кг; при КК 30 мл/мин за 24 ч - 4.72 мг/кг, 48 ч - 9.45 мг/кг, 72 ч - 14.2 мг/кг; при КК 40 мл/мин за 24 ч - 5.87 мг/кг, 48 ч - 11.7 мг/кг; при КК 50 мл/мин за 24 ч - 7.01 мг/кг, 48 ч - 14 мг/кг; при КК 60 мл/мин за 24 ч - 8.16 мг/кг; при КК 80 мл/мин за 24 ч - 10.4 мг/кг; при КК 100 мл/мин за 24 ч - 12.7 мг/кг; при КК 110 мл/мин за 24 ч - 13.9 мг/кг. Для в/м введения содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0.9% раствора NaCl (следует подождать 2-3 мин до полного растворения содержимого). Для в/в введения раствор капреомицина разбавляют 100 мл 0.9% раствора NaCl, вводят в течение 60 мин.

Особые указания: Исследование функции почек следует проводить до лечения и один раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуется контроль концентрации препарата в крови. До начала лечения следует провести аудиометрию и оценку вестибулярной функции. Во время лечения контролируют гематологические показатели и функцию печени. При введении необходимо использовать все содержимое флакона. Всегда назначается в сочетании с др. противотуберкулезными ЛС. Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне ЛС, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного ее прекращения в послеоперационном периоде). 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. При отсутствии улучшения состояния в течение 2-3 нед или при появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

Взаимодействие: Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром диэтиловым, др. аминогликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови, снижается - неостигмина метилсульфатом. В комбинации с др. противотуберкулезными ЛС (стрептомицин, виомицин), а также при сочетании с полимиксинами, в т.ч. колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином. Помимо этого - с фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Коммерческие синонимы: Caprocin(a), Capromycin, L 29275, Ogostal.

Циклосерин

Международное наименование: Циклосерин (Cycloserine).

Групповая принадлежность: Антибиотик.

Описание действующего вещества (МНН): Циклосерин.

Лекарственная форма: капсулы.

Фармакологическое действие: Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D-аланина, подавляет ферменты, ответственные за синтез клеточной стенки. 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 20-60% случаев).

Показания: Туберкулез (хронические формы, препарат резерва, в составе комбинированной терапии). Атипичные микобактериальные инфекции (в т.ч. вызванные *Mycobacterium avium*), инфекции мочевыводящих путей.

Противопоказания: Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, эпилепсия, эпилептические припадки (в т.ч. в анамнезе), нарушения психики (тревожность, психоз, депрессия, в т.ч. в анамнезе), ХСН, ХПН (КК менее 50 мл/мин), алкоголизм, беременность, период лактации. С осторожностью: детский возраст.

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 пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея. Прочие: лихорадка, усиление кашля. Передозировка наблюдается при концентрации циклосерина в плазме 25-30 мг/мл - прием высоких доз, нарушение почечного клиренса; острое отравление может возникнуть при приеме внутрь более 1 г/сут. Симптомы хронической интоксикации при длительном приеме в дозе более 500 мг/сут: головная боль, головокружение, спутанность сознания, повышенная раздражительность, парестезии, психоз, дизартрия, парез, судороги, кома. Лечение: симптоматическое, активированный уголь, противосудорожные ЛС. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин в дозе 200-300 мг/сут, противосудорожные и седативные ЛС.

Способ применения и дозы: 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 в сутки. Суточная доза для детей - 0.01-0.02 г/кг (не выше 0.75 г/сут).

Особые указания: Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту по 0.5 г 3-4 раза в сутки (до еды), и ежедневным в/м введением натриевой соли АТФ (1 мл 1% раствора), пиридоксина 200-300 мг/сут. Во время лечения необходимо контролировать функцию почек (концентрацию креатинина и азота мочевины в крови) и концентрацию циклосерина в крови (должна не превышать 30 мкг/мл). В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином рекомендуется его сочетание с др. противотуберкулезными ЛС.

Взаимодействие: Увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита). В этих случаях 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.

Коммерческие синонимы: клозин, оксамицин, ориентомицин, серомицин (Lilly), тизомицин, цикломицин, Р.А.94.

Цикломицин плюс

Международное наименование: Циклосерин+[Пиридоксин]
(Cycloserine+[Pyridoxine]).

Групповая принадлежность: Антибиотик.

Описание действующего вещества (МНН): Циклосерин+[Пиридоксин].

Описание для торгового наименования: Цикломицин плюс.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат. Циклосерин - бактерицидный антибиотик широкого спектра действия; ингибирует синтез клеточной стенки микобактерий туберкулеза.

Пиридоксин уменьшает выраженность побочных реакций циклосерина со стороны ЦНС.

Показания: В комбинации с др. противотуберкулёзными средствами: активный туберкулёз лёгких, внелёгочный туберкулёз (в т.ч. поражение почек) в случае чувствительности микроорганизмов к препарату и после неудачного адекватного лечения основными ЛС (рифампицином, изониазидом, стрептомицином, этамбутолом). Сочетание туберкулёза с острыми инфекциями мочевыводящих путей, вызванных чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных бактерий, в особенности *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* при неэффективности основных ЛС. Атипичные микобактериальные инфекции (в т.ч. вызванные *Mycobacterium avium*).

Противопоказания: Гиперчувствительность, эпилепсия, депрессия, выраженное состояние возбуждения или психоз, тяжёлая ХПН (КК менее 25 мл/мин), острая и хроническая СН, алкоголизм, наркомания, беременность, период лактации.

Побочные действия: Судороги, сонливость, головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, спутанность сознания и нарушение ориентации, сопровождающиеся потерей памяти; психозы (в т.ч. с суицидальными попытками); раздражительность, агрессивность, периферические парезы, гиперрефлексия, парестезия, большие и малые приступы клонических судорог, кома, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты, сидеробластная и мегалобластная анемия, повышение активности печеночных аминотрансфераз; тошнота, изжога, диарея, в особенности у пожилых больных с ранее существующими заболеваниями печени; обострение ХСН отмечалось при применении в дозе 1000-1500 мг/сут.

Способ применения и дозы: Взрослым: 12.5 мг/кг 2-3 раза в день, начальная доза для взрослых - 250 мг в 2 приема с 12-ти часовым интервалом в течение первой 1-й недели. Суточная доза - 250-1000 мг.

Пациентам старше 60 лет, а также пациентам с массой тела менее 50 кг - по 250 мг 2 раза в сутки. Детям: начальная доза от 10 мг/кг 1-2 раза в сутки. Суточная доза - не более 750 мг.

Особые указания: В случае развития на фоне лечения аллергического дерматита или симптомов поражения ЦНС (судороги, психоз, сонливость, спутанность сознания, гиперрефлексия, головная боль, головокружение, тремор, периферические парезы, дизартрия) лечение препаратом необходимо отменить. В период лечения следует контролировать ЭЭГ, гематологические показатели, функцию почек и печени. При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг, необходимо еженедельно контролировать анализ мочи.

Противосудорожные или седативные препараты могут быть эффективны для профилактики симптомов поражения ЦНС (в т.ч. судорог, возбуждения, тремора). Больные, получающие более 500 мг циклосерина в сутки, должны находиться под непосредственным наблюдением врача из-за возможного развития подобных симптомов. Для профилактики нейротоксических эффектов назначают препараты бензодиазепинового ряда (диазепам), ноотропные препараты (пирацетам, глутаминовую кислоту). В некоторых случаях применение циклосерина и др. противотуберкулезных ЛС может привести к развитию недостаточности цианокобаламина и фолиевой кислоты, мегалобластной анемии.

Взаимодействие: Этанол увеличивает риск развития эпилептических припадков на фоне применения циклосерина, особенно у лиц с хроническим алкоголизмом. Этионамид повышает риск возникновения побочных эффектов циклосерина со стороны ЦНС, особенно судорог. Изониазид увеличивает частоту возникновения головокружения, сонливости на фоне применения циклосерина (может потребоваться коррекция дозы обоих препаратов).

Резонизат плюс

Международное наименование: Теризидон+[Пиридоксин]
(Terizidone+[Pyridoxine]).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Теризидон+[Пиридоксин].

Описание для торгового наименования: Резонизат плюс.

Лекарственная форма: капсулы.

Фармакологическое действие: Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*. Развитие вторичной резистентности отмечается редко. Перекрестной устойчивости с др. противотуберкулезными ЛС не наблюдается.

Пиридоксин участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Поступая в организм, он фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и дезаминирования аминокислот. Участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и др. аминокислот, в липидном обмене. Играет важную роль в обмене гистамина. Снижает нейротоксическое действие противотуберкулезных ЛС.

Показания: Туберкулез различных форм и локализаций в составе комплексной терапии резистентных форм заболевания.

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к циклосерину), органические заболевания ЦНС (в т.ч. церебросклероз), эпилепсия, психические нарушения, алкоголизм, беременность, период лактации, детский возраст (до 14 лет).

Побочные действия: Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница, чувство опьянения; в единичных случаях - эпилептиформные судороги, депрессия, психоз.

Со стороны пищеварительной системы: редко - абдоминальная боль, метеоризм, диарея. Аллергические реакции за счет наличия в составе пиридоксина; дополнительно - гиперсекреция HCl, онемение и появление чувства сдавления в конечностях (симптом "чулок" и "перчаток"), снижение лактации.

Способ применения и дозы: Внутрь, независимо от приема пищи (доза указана по теризидону): взрослым и детям старше 14 лет и массой тела менее 60 кг - по 300 мг 2 раза в сутки (600 мг/сут); с массой тела 60-80 кг - по 300 мг 3 раза в сутки (900 мг/сут). Взрослым с массой тела более 80 кг - по 600 мг 2 раза в сутки (1200 мг/сут). Принимают в течение 3-4 мес. При КК менее 30 мл/мин дозу и кратность приема снижают.

Особые указания: Теризидон может вызвать дефицит цианокобаламина и/или фолиевой кислоты, необходимо провести соответствующее обследование и лечение. Следует ежемесячно контролировать показатели крови и мочи, функцию печени (АЛТ, АСТ, билирубин). Необходимо избегать употребления этанола, т.к. одновременный прием с теризидоном повышает частоту побочных эффектов (вплоть до развития судорог). В связи с возможностью развития побочных реакций со стороны нервной системы (депрессия, изменение поведения), необходимо контролировать психический статус пациента. При тяжелых поражениях печени пиридоксин в больших дозах может вызвать ухудшение ее функции. При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха пиридоксин может искажать результаты. В период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие: этанол повышает риск развития эпилептических припадков. При одновременном применении с этионамидом повышается риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС (особенно судорог).

Одновременное применение с изониазидом повышает частоту возникновения головокружения, сонливости. Пиридоксин: усиливает действие диуретиков; ослабляет фармакологические эффекты леводопы. Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина.

Протионамид

Международное наименование: Протионамид (Protionamide).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Протионамид.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезный препарат II ряда, по химической структуре близок к этионамиду. Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты. В высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки. Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии туберкулеза (включая атипичные), на вне- и внутриклеточно расположенные микроорганизмы. Вторичная устойчивость развивается быстро. Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.

Показания: Туберкулез (легочные и внелегочные формы, резистентные к лечению противотуберкулезными ЛС I ряда или при их плохой переносимости): инфильтративные, язвенные и экссудативные процессы.

Противопоказания: Гиперчувствительность, острый гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, цирроз печени, беременность, период лактации, детский возраст. С осторожностью. Сахарный диабет, тяжелая печеночная недостаточность.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени. Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, редко - головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях - парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва. Со стороны ССС: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия. Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции. Аллергические реакции: кожная сыпь.

Способ применения и дозы: Внутрь, после еды. Суточная доза для взрослых - 0.5-1 г/сут в 3 приема. Начинают лечение с 250 мг/сут, затем дозу увеличивают на 250 мг через день.

У больных старше 60 лет и при массе тела менее 50 кг суточная доза должна не превышать 750 мг (по 250 мг 2 раза в сутки). Детям - из расчета 10-20 мг/кг в день. Длительность лечения - 8-9 мес.

Особые указания: Курс лечения рекомендуется начинать после определения чувствительности бактерий и определять дозу на основании индивидуальной чувствительности и переносимости. Необходимо ежемесячно контролировать функцию печени.

Взаимодействие: Совместим с изониазидом, пиразинамидом, циклосерином и др. противотуберкулезными ЛС. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме.

Коммерческие синонимы протионамида: тревентикс, Ektebin Entelohl, Kochamid, Peteha, Pronicid (Themis Chemicals LTD), Protiomide Protion, Protionamid, Protionizina, 9778 R.P., Tebeform, 1321 TH, Trevintix Tuberamin, Tubereх, Tubermide.

Этионамид

Международное наименование: Этионамид (Ethionamide).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Этионамид.

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Противотуберкулезный препарат, действует бактериостатически (подавляет синтез пептидов микобактерий). Угнетает рост и размножение микобактерий туберкулеза при внутриклеточном и внеклеточном расположении (в т.ч. действует на рефрактерные и атипичные формы). Усиливает фагоцитоз в очаге туберкулезного воспаления, что способствует его рассасыванию. В процессе лечения развивается устойчивость микобактерий к препарату.

Показания: Туберкулез (легочный и внелегочный, в случае непереносимости или неэффективности др. противотуберкулезных ЛС, в т.ч. в составе комплексной туберкулостатической терапии).

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность, печеночная недостаточность. С осторожностью: сахарный диабет, эпилепсия.

Побочные действия:

Тошнота, рвота, диарея, гастралгия, метеоризм, желтуха, снижение аппетита, стоматит, периферический неврит, неврит зрительного нерва, ортостатическая гипотензия, тромбоцитопения, гинекомастия, снижение потенции, дефицит пиридоксина, психические нарушения и нарушения менструального цикла, проявления гиповитаминоза В6, аллергические реакции (кожная сыпь).

Способ применения и дозы: Внутрь. Взрослым - в начальной суточной дозе 0.25 г; через 5 дней дозу увеличивают до 0.5 г/сут; еще через 5 дней - до 0.75-1 г. Средняя суточная доза - 0.5-1 г. Детям - в дозе 10-20 мг/кг.

Особые указания: Перед лечением этионамидом и каждые 2-4 нед необходимо контролировать активность "печеночных" трансаминаз. В случае совместного применения с пиразинамидом необходим более частый контроль функции печени.

Перед назначением необходимо определить *in vitro* чувствительность выделенной у пациента культуры *Mycobacterium tuberculosis* к этионамиду. Совместное применение с протионамидом нецелесообразно из-за наличия перекрестной резистентности микобактерий туберкулеза к этим ЛС. Следует избегать совместного приема ЛС, обладающих гепатотоксическим действием. Во время лечения этионамидом необходимо назначать пиридоксин.

Взаимодействие: При одновременном приеме может усиливать некоторые побочные действия (судороги) др. противотуберкулезных ЛС. При одновременном приеме с циклосерином повышается риск возникновения нейротоксических побочных эффектов (особенно у пациентов, имеющих в анамнезе неврологические или психические нарушения).

Коммерческие синонимы протионамида: тревентикс, Ektebin Entelohl, Kochamid, Peteha, Pronicid (Themis Chemicals LTD), Protiomide Protion, Protionamid, Protionizina, 9778 R.P., Tebeform, 1321 TH, Trevintix Tuberamin, Tubereх, Tubermide.

Группа фторхинолонов

Офлоксацин

Международное наименование: Офлоксацин (Ofloxacin).

Групповая принадлежность: Противомикробное средство, фторхинолон

Описание действующего вещества (МНН): Офлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий, раствор для инфузий [в растворе натрия хлорида 0.9%], таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Противомикробное средство широкого спектра действия, действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и т.о. стабильность ДНК бактерий (дестабилизация цепей ДНК приводит к их гибели). Оказывает бактерицидный эффект.

Активен в отношении быстрорастущих атипичных микобактерий.

Показания: Туберкулез различных локализаций, применение в составе комплексной терапии резистентных форм заболевания.

Противопоказания: Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, эпилепсия (в т.ч. в анамнезе), снижение судорожного порога (в т.ч. после ЧМТ, инсульта или воспалительных процессов в ЦНС); возраст до 18 лет (пока не завершён рост скелета), беременность, период лактации. С осторожностью. Атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), ХПН, органические поражения ЦНС.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: гастралгия, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, "кошмарные" сновидения, психотические реакции, тревожность, состояние возбуждения, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления. Со стороны опорно-двигательного аппарата: тендинит, миалгии, артралгии, тендосиновит.

Со стороны органов чувств: нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия. Со стороны ССС: тахикардия, снижение АД, коллапс (при в/в введении; при резком снижении АД введение прекращают). Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, ангионевротический отек, бронхоспазм; мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фотосенсибилизация, васкулит, анафилактический шок.

Со стороны кожных покровов: точечные кровоизлияния (петехии), буллезный геморрагический дерматит, папулезная сыпь с коркой, свидетельствующие о поражении сосудов (васкулит). Со стороны органов кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия. Со стороны мочевыделительной системы: острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины. Прочие: дисбактериоз кишечника, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит. Местные реакции: боль, гиперемия в месте введения, тромбоз (при в/в введении).

Передозировка: симптомы: головокружение, спутанность сознания, заторможенность, дезориентация, сонливость, рвота. Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

Способ применения и дозы: Внутрь, в/в. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации, тяжести течения инфекции, чувствительности микроорганизмов, а также общего состояния больного и функции печени и почек. В/в введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят капельно, медленно в течение 30-60 мин. При улучшении состояния больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

У пациентов с нарушениями функции почек (при КК 50-20 мл/мин) разовая доза должна составлять 50% от средней дозы при кратности назначения 2 раза в сутки или полную разовую дозу вводят 1 раз в сутки. При КК менее 20 мл/мин разовая доза - 200 мг, затем - по 100 мг/сут через день. Максимальная суточная доза при печеночной недостаточности - 400 мг/сут. Таблетки принимают целиком, запивая водой, до или во время еды.

Особые указания: В случае возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, аллергических реакций, псевдомембранозного колита необходима отмена препарата.

Редко возникающий тендинит может приводить к разрыву сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), особенно у пожилых пациентов. В случае возникновения признаков тендинита необходимо немедленно прекратить лечение, произвести иммобилизацию ахиллова сухожилия и проконсультироваться у ортопеда. В период лечения нельзя употреблять этанол. На фоне лечения возможно ухудшение течения миастении, учащение приступов порфирии у предрасположенных больных. Может приводить к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза (препятствует выделению *Mycobacterium tuberculosis*). У больных с нарушениями функции печени или почек необходим контроль концентрации офлоксацина в плазме. При тяжелой почечной и печеночной недостаточности повышается риск развития токсических эффектов (требуется снижающая коррекция дозы). У детей применяется только при угрозе жизни, с учетом предполагаемой клинической эффективности и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить др., менее токсичные ЛС. Средняя суточная доза в этом случае - 7.5 мг/кг, максимальная - 15 мг/кг. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие: Снижает клиренс теофиллина на 25% (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина). Увеличивает концентрацию глибенкламида в плазме. Циметидин, фуросемид, метотрексат и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию офлоксацина в плазме. При одновременном приеме с антагонистами витамина К необходимо осуществлять контроль свертывающей системы крови. При назначении с НПВП, производными нитроимидазола и метилксантинов повышается риск развития нейротоксических эффектов. При одновременном назначении с ГКС повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При назначении с ЛС, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия гидрокарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов. Совместим со следующими инфузионными растворами: 0.9% раствором NaCl, раствором Рингера, 5% раствором фруктозы, 5% раствором декстрозы. Не смешивать с гепарином (риск преципитации). Пищевые продукты, антациды, содержащие Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} или соли Fe, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих ЛС должен быть не менее 2 ч).

Левифлоксацин (Таваник)

Международное наименование: Левифлоксацин (Levofloxacin).

Групповая принадлежность: Противомикробное средство – фторхинолон.

Описание действующего вещества (МНН): Левифлоксацин.

Описание для торгового наименования: Левифлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий, таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию.

Нарушает сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий: *Mycobacterium* spp. (в т.ч. *Mycobacterium tuberculosis*). Др. микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

Показания: туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

Противопоказания: Гиперчувствительность, эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст (до 18 лет).

Побочные действия: 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 ССС: снижение АД, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала Q-T. Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь). 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. 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: фотосенсибилизация, 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: астения, обострение порфирии, рабдомиолиз, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

Способ применения и дозы: Внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. В/в, медленно. При туберкулезе (в составе комплексной терапии) - по 500 мг 1-2 раза в сутки, курс лечения - до 3 мес. После в/в введения через несколько дней возможен переход на прием внутрь в той же дозе.

При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения их функции: при КК 20-50 мл/мин - по 125-250 мг 1-2 раза в сутки, 10-19 мл/мин - 125 мг 1 раз в 12-48 ч, менее 10 мл/мин (включая гемодиализ) - 125 мг через 24 или 48 ч.

Особые указания: При появлении признаков тендинита, псевдомембранозного колита 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 - риск развития гемолиза. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии др. видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие: Увеличивает $T_{1/2}$ циклоспорина. Эффект снижают ЛС, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, Al^{3+} и Mg^{2+} -содержащие антацидные ЛС и соли Fe (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч). НПВП, теофиллин повышают риск развития судорог, ГКС повышают риск разрыва сухожилий. При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина, необходим контроль МНО. Циметидин и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение. Раствор для в/в введения совместим с 0.9% раствором NaCl, 5% раствором декстрозы, 2.5% раствором Рингера с декстрозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты). Нельзя смешивать с гепарином и растворами, имеющими щелочную реакцию.

Зарквин

Международное наименование: Гатифлоксацин (Gatifloxacin).

Групповая принадлежность: Противомикробное средство – фторхинолон.

Описание действующего вещества (МНН): Гатифлоксацин.

Описание для торгового наименования: Зарквин.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Действует бактерицидно, воздействуя на процессы репликации бактериальной ДНК (мишенью являются топоизомеразы II и IV, которые осуществляют изменение пространственной конфигурации молекулы ДНК на различных этапах её репликации). Взаимодействуя с топоизомеразой IV, вызывает разрыв молекулы ДНК уже после репликации

Показания: туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

Противопоказания: Гиперчувствительность, сахарный диабет, удлинение интервала Q-T, одновременный прием противоаритмических препаратов класса IA (в т.ч. хинидин, прокаинамид) или класса III (в т.ч. амиодарон, соталол), неконтролируемая гипокалиемия, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

Побочные действия: С частотой более 3%: тошнота, диарея, головная боль, головокружение, вагинит. С частотой 0.1-3%: со стороны нервной системы: возбуждение, тревога, беспокойство, волнение, парестезии, бессонница, сонливость, тремор. Со стороны кожных покровов: сухость кожи, сыпь, зуд. Со стороны мочевыделительной системы: болезненное мочеиспускание. Со стороны опорно-двигательного аппарата: тендинит, разрыв сухожилия, артралгия. Со стороны пищеварительной системы: анорексия, диспепсия, боль в животе, гастрит, метеоризм, запор, глоссит, стоматит, язвы языка, кандидоз. Со стороны дыхательной системы: одышка, фарингит. Со стороны ССС: повышение АД, учащенное сердцебиение. Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отёк, зуд, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок. Прочие: озноб, лихорадка, отек лица и конечностей, периферические отеки, потливость, астения, боль в спине, груди, гипергликемия.

С частотой менее 0.1%: со стороны нервной системы: атаксия, судороги, деперсонализация, депрессия, галлюцинации, враждебность, гиперестезия, мигрень, панические атаки, эйфория. Со стороны кожных покровов: макуло-папулезная сыпь, везикулезная сыпь. Со стороны мочеполовой системы: гематурия, метроррагия. Со стороны обмена веществ: гипогликемия, сахарный диабет. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артрит, оссалгия, миалгия, миастения. Со стороны пищеварительной системы: дисфагия, гингивит, неприятный запах изо рта, отёк языка, колит, в т.ч. псевдомембранозный, желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. ректальное). Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, гипервентиляция. Со стороны органов чувств: паросмия, птоз, нарушения вкуса (в т.ч. его потеря), боли в ушах, глазах, светобоязнь. Со стороны ССС: брадикардия, тахикардия, загрудинная боль. Со стороны лабораторных показателей: нейтропения, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, амилазы, гипербилирубинемия, электролитные нарушения. Прочие: непереносимость этанола, цианоз, лифоаденопатия, боли в шее.

Способ применения и дозы:

Внутрь, 400 мг 1 раз в сутки, не зависимо от приема пищи. При КК 40 мл/мин - начальная доза 400 мг, последующие дозы 400 мг ежедневно, начиная со 2-го дня.

Особые указания: Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, особенно у пациентов с факторами риска сахарного диабета, ХПН, у пожилых пациентов, при одновременном приеме с гипогликемическими ЛС. В период лечения необходим контроль ЭКГ (удлинение интервала Q-T, желудочковые аритмии); степень удлинения интервал Q-T нарастает с повышением концентрации препарата. При развитии тяжелой диареи необходимо исключить псевдомембранозный колит. Пациенты, принимающие препарат, должны избегать прямых солнечных лучей и УФ облучения.

Взаимодействие: Препараты, содержащие Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe, Al^{3+} , дидазозин снижают эффективность гатифлоксацина (следует принимать с интервалом 4 ч). Антиаритмические ЛС (в т.ч. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол), трициклические антидепрессанты (в т.ч. амитриптилин, имипрамин, доксепин, амоксапин, нортриптилин), производные фенотиазина (в т.ч. хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин, мезоридазин, тиоридазин), эритромицин, цизаприд - риск нарушений ритма сердца. При одновременном приеме с глибенкламидом или инсулином - риск развития гипо- или гипергликемии. Может повышать концентрацию дигоксина (необходим контроль концентрации дигоксина в плазме крови, при необходимости - коррекция его дозы, а также наблюдение за пациентами на предмет выявления первых признаков гликозидной интоксикации). Пробенецид может повышать системную экспозицию гатифлоксацина. При одновременном применении с варфарином необходим контроль протромбинового времени поскольку некоторые фторхинолоны могут изменять действие варфарина и его производных. Одновременный прием НПВП - риск стимуляции ЦНС и судорог.

Авелокс

Международное наименование: Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Групповая принадлежность: Противомикробное средство, фторхинолон

Описание действующего вещества (МНН): Моксифлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий, таблетки покрытые оболочкой

Фармакологическое действие: Противомикробное средство из группы фторхинолонов, действует бактерицидно. 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.

Отсутствует перекрестная резистентность с пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, макролидами и тетрациклинами. Общая частота развития резистентности низкая. Исследования *in vitro* показали, что резистентность к моксифлоксацину развивается медленно в результате ряда последовательных мутаций. Между препаратами из группы фторхинолонов наблюдается перекрестная резистентность. Не оказывает фотосенсибилизирующего действия.

Показания: туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

Противопоказания: Гиперчувствительность, возраст до 18 лет, эпилепсия, тяжелая диарея, беременность, период лактации. С осторожностью: судорожный синдром (в анамнезе), печеночная недостаточность (группа С по шкале Чайлд-Пьюга), удлинение интервала Q-T; брадикардия, ишемия миокарда, одновременный прием препаратов, замедляющих проводимость сердца (в т.ч. антиаритмиков класса Ia, II, III, трициклических антидепрессантов, нейролептиков); больные, находящиеся на гемодиализе (недостаточный опыт применения); диарея, псевдомембранозный колит; одновременный прием ГКС.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, диспепсия (в т.ч. метеоризм, тошнота, рвота, запор, диарея), повышение активности "печеночных" трансаминаз; редко - сухость во рту, кандидоз слизистой оболочки полости рта, анорексия, стоматит, глоссит, повышение гамма-глутаминтрансферазы; крайне редко - гастрит, изменение цвета языка, дисфагия, транзиторная желтуха. Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; редко - астения, бессонница или сонливость, нервозность, чувство тревоги, тремор, парестезии; крайне редко - галлюцинации, деперсонализация, увеличение мышечного тонуса, нарушение координации движений, агитация, амнезия, афазия, эмоциональная лабильность, нарушение сна, расстройства речи, нарушения когнитивных процессов, гипестезия, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто - изменение вкуса; крайне редко - нарушение зрения, амблиопия, потеря вкусовой чувствительности, паросмия. Со стороны ССС: редко - тахикардия, повышение АД, сердцебиение, боль в груди, удлинение интервала Q-T; крайне редко - снижение АД, вазодилатация, Со стороны дыхательной системы: редко - одышка; крайне редко - бронхиальная астма. Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко - артралгия, миалгия; крайне редко - боль в спине, боли в ногах, артрит, тендопатии. Со стороны мочеполовой системы: редко - вагинальный кандидоз, вагинит; крайне редко - боли внизу живота, отек лица, периферические отеки, нарушение функции почек. Аллергические реакции: редко - сыпь, зуд; крайне редко - крапивница, анафилактический шок. Местные реакции: часто - отек, воспаление, боль в месте введения; редко - флебит. Лабораторные показатели: редко - лейкопения, увеличение протромбинового времени, эозинофилия, тромбоцитоз, повышение активности амилазы; крайне редко - снижение концентрации тромбопластина, уменьшение протромбинового времени, тромбоцитопения, анемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, повышение активности ЛДГ. Связь с приемом препарата не доказана: увеличение или уменьшение гематокрита, лейкоцитоз, эритроцитоз или эритропения, снижение концентрации глюкозы, Hb, мочевины, увеличение активности ЩФ. Прочие: редко - кандидоз, общий дискомфорт, потливость.

Способ применения и дозы: Внутрь или в виде в/в инфузии (медленно, в течение 60 мин) - 400 мг 1 раз в день. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая, вне зависимости от приема пищи. Не требуется изменения режима дозирования у пожилых пациентов, при печеночной (группы А, В по шкале Чайлд-Пьюга) и/или почечной (в т.ч. при КК менее 30 мл/мин/1.73 кв.м) недостаточности.

Особые указания: Во время терапии фторхинолонами могут развиваться воспаление и разрыв сухожилия, в особенности у пожилых больных и у пациентов, параллельно получающих ГКС.

При первых признаках боли или воспаления сухожилий больные должны прекратить лечение и иммобилизовать пораженную конечность. Существует прямая зависимость между повышением концентрации моксифлоксацина и увеличением интервала Q-T (риск развития желудочковых аритмий, включая *torsades de pointes*). Вследствие этого не следует превышать рекомендуемые дозу (400 мг) и скорость инфузии (не менее 60 мин). В случае развития тяжелой диареи на фоне лечения препарат следует отменить.

Взаимодействие: Антациды, минеральные вещества, поливитамины ухудшают абсорбцию (вследствие образования хелатных комплексов с поливалентными катионами) и снижают концентрацию моксифлоксацина в плазме (одновременный прием возможен с интервалом в 4 ч до или 2 ч после приема моксифлоксацина). Одновременное применение с др. хинолонами повышает риск удлинения интервала Q-T. Ранитидин снижает всасывание моксифлоксацина. Не взаимодействует с пробенецидом, варфарином, пероральными контрацептивами, теофиллином, глибенкламидом, морфином, итраконазолом. Незначительно влияет на фармакокинетические параметры дигоксина. ГКС увеличивают риск развития тендовагинита или разрыва сухожилия. Раствор для инфузий совместим со следующими растворами ЛС: 0.9% и 1 молярным раствором NaCl, водой для инъекций, раствором декстрозы (5, 10 и 40%), 20% раствором ксилита, раствором Рингера, Рингера-лактата, 10% раствором Аминофузина, раствором Йоностерила. Несовместим с 10 и 20% растворами NaCl, 4.2 и 8.4% раствором Na гидрокарбоната.

Цефалоспорины.

Цефалоспорины считают перспективными в комплексном лечении туберкулёза.

In vitro установлена противотуберкулёзная активность цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим, цефоперазон, цефменоксим, латамоксеф, цефиксим, цефетамет).

В клинике была показана эффективность сочетания цефотаксима с изониазидом и рифампицином, особенно на ранних стадиях лечения. Цефалоспорины в комбинации с туберкулостатиками применяют только для лечения неспецифической лёгочной патологии, возникшей на фоне туберкулёза. Отмечено, что включение в химиотерапию цефалоспоринолоризона снижает частоту развития полирезистентности к туберкулостатикам.

Макролиды

Макролиды — препараты, обладающие антибактериальной активностью, изученной при различных микобактериозах. Однако при исследованиях *in vitro* была доказана зависимость эффекта макролидов от pH — эти препараты эффективны только в нейтральной и щелочной средах. Их влияние на микобактерии наиболее вероятно внутри макрофага, но в очаге туберкулёзного воспаления, вызванного *M. tuberculosis*, их действие должно быть слабее. В то же время доказана способность кларитромицина к синергизму при лечении изониазидом и рифампином. Среди макролидов наиболее безопасен ровамицин (спирамицин). Однако он может быть рекомендован только для лечения сопутствующей инфекции у больных туберкулёзом, поскольку практически не взаимодействует с другими препаратами, не имеет перекрёстной устойчивости с антибиотиками других групп, не вызывает аллергии у больных, не переносящих пенициллины и цефалоспорины. Обычная дозировка ровамицина 3 млн ЕД 2-3 раза/день в течение 5-10 дней. Это единственный макролид, применение которого допустимо при беременности, также он не взаимодействует с другими препаратами.

Применяется ровамицин как в виде внутривенных инъекций, так и в виде таблеток при возникновении пневмоний у больных туберкулёзом. Неспецифический процесс купируется без каких-либо побочных эффектов в течение 7-10 дней.

Кларитромицин (фромилид, клацид) рекомендован для лечения бактериемии, вызванной *M. avium* у больных СПИДом в дозе 1 г 2 раза/сут в течение 6 мес. и более. Даже монотерапия кларитромицином прекращала бацилловыделение у большинства больных с инфекцией, вызванной *M. avium*, на фоне СПИДа и без него. Клинические исследования показали аналогичный эффект рокситромицина (рулида) и азитромицина (сумамеда). Быстро растущие микобактерии (*M. fortuitum*, *M. chelonae*) чувствительны к эритромицину и кларитромицину.

Комбинированные препараты (основные и резервные)

Ломекомб

Международное наименование: Изониазид+Ломефлоксацин+
Пиразинамид+Этамбутол+Пиридоксин

(Isoniazid+Lomefloxacin+Pyrazinamide+Ethambutol+Pyridoxine).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Описание действующего вещества (МНН): Изониазид+

Ломефлоксацин+ Пиразинамид+Этамбутол+[Пиридоксин].

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированное

противотуберкулезное средство. Изониазид действует бактерицидно на активно делящиеся клетки *Mycobacterium tuberculosis*, угнетает синтез миколievых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки, обладает умеренным действием на медленно и быстрорастущие атипичные микобактерии. МПК для микобактерий туберкулеза - 0.025-0.05 мг/л. Ломефлоксацин - противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы A2B2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки.

Бета-лактамазы, продуцируемые возбудителями, не оказывают влияния на активность ломефлоксацина. Действует на вне - и внутриклеточно расположенные *Mycobacterium tuberculosis*, сокращает сроки их выделения, обеспечивает быстрое рассасывание инфильтратов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (для подавления роста 90% штаммов - не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко. Мишенью пипразинамида является ген синтетазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Пипразинамид оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Проникает в туберкулёзные очаги. Высокоактивен при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулёмах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пипразиновою кислоту. В кислой среде МПК пипразинамида *in vitro* - 20 мг/л. На нетуберкулёзные патогенные микроорганизмы не действует. Этамбутол - бактериостатический препарат, эффективен в отношении типичных и атипичных микобактерий туберкулеза. Нарушает синтез РНК в бактериальных клетках, в т.ч. в клеточной стенке, блокируя включение в неё миколиевых кислот. Активен в отношении быстро - и медленно растущих атипичных микобактерий. МПК - 0.78-2.0 мг/л. На нетуберкулёзные патогенные микроорганизмы не действует. Пиридоксин - витаминное средство. Участвует в обмене веществ. Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Снижает выраженность периферической полинейропатии, вызванной противотуберкулёзными ЛС.

Показания: Остро прогрессирующий туберкулез; туберкулез с сопутствующими воспалительными заболеваниями, вызванными неспецифической патогенной флорой, чувствительной к ломефлоксацину.

Противопоказания: Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, заболевания ЦНС (эпилепсия и др. состояния со склонностью к судорожным припадкам), заболевания органа зрения (воспаление зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия), подагра, тромбофлебит, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

Побочные действия: Изониазид: со стороны нервной системы - головная боль, головокружение, редко - утомляемость, слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия, учащение припадков у больных эпилепсией. Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия. Прочие: очень редко - гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям. Ломефлоксацин: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, гастралгия, боль в животе, диарея или запор, метеоризм, псевдомембранозный колит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита или булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности "печеночных" трансаминаз. Со стороны нервной системы: утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочное состояние, бессонница, галлюцинации, судороги, гиперкинез, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение. Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, дизурия, полиурия, анурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, кристаллурия, гематурия, задержка мочи, отеки; у женщин - вагинит, лейкорея, межменструальные кровотечения, боли в промежности, вагинальный кандидоз; у мужчин - орхит, эпидидимит. Со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, васкулит, судороги икроножных мышц, боли в спине, груди. Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения из органов ЖКТ, тромбоцитопеническая пурпура, повышение фибринолиза, носовое кровотечение. Со стороны дыхательной системы: одышка, респираторные инфекции, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобный синдром. Со стороны органов чувств: нарушение зрения, боль и шум в ушах, боль в глазах. Со стороны ССС: снижение АД, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование СН и стенокардии, тромбоэмболия легочной артерии, КМП, флебит. Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). Влияние на плод: в эксперименте описано фетотоксичное действие (артропатия). Прочие: кандидоз, усиление потоотделения, озноб, жажда, лимфаденопатия, суперинфекция. Пиразинамид: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени), обострение пептической язвы. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессия, в отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания. Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия. Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница. Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа. Этамбутол: со стороны нервной системы - слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение).

Со стороны органов чувств: неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома). Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени (повышение активности "печеночных" трансаминаз). Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия. Прочие: гиперурикемия, обострение подагры. Пиридоксин: аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавления конечностей - симптом "чулок" и "перчаток", редко - кожная сыпь, зуд кожи.

Способ применения и дозы: Внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки, предпочтительнее утром, дозирование по ломефлоксацину - 13.2 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток. Курс лечения - 3 мес.

При массе тела более 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида до 10 мг/кг). При необходимости можно сочетать с в/м введением стрептомицина в дозе 16 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

Взаимодействие: Ломефлоксацин совместно с изониазидом, этамбутолом и, особенно, пипразинамидом, значительно повышает антимикробную активность в отношении чувствительных и особенно устойчивых микобактерий туберкулеза. Совместное применение с пробенецидом замедляет выведение ломефлоксацина. Сукральфат и антацидные средства, содержащие Mg^{2+} или Al^{3+} , формируют хелатообразующие комплексы с ломефлоксацином. Интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч до и после приема ломефлоксацина. Прием с рифампицином приводит к снижению антимикробной активности этой комбинации в отношении микобактерий туберкулеза из-за существующего между ломефлоксацином и рифампицином антагонизма.

Рифампицин индуцирует ферменты системы цитохром Р-450, ускоряя метаболизм преднизолона, фенитоина, хинидина, пероральных антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, противогрибковых ЛС, циметидина, циклоспорина А. Изониазид снижает связь рифампицина с белками плазмы, пиразинамид замедляет экскрецию рифампицина. ПАСК ухудшает абсорбцию рифампицина. Антациды, опиоидные анальгетики снижают биодоступность рифампицина. Изониазид: ингибиторы МАО увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС, ССС. Пиридоксин, глутаминовая кислота уменьшают побочные эффекты изониазида. Совместный прием изониазида и циклосерина увеличивает риск развития нейротоксических побочных эффектов. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина с пиразинамидом повышается риск развития гепатотоксических реакций. Алюминия гидроксид снижает абсорбцию этамбутола. Прием этамбутола с аминогликозидом, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями Li⁺, хинином усиливает риск нейротоксического действия ЛС. Этамбутол усиливает антимикробную активность др. противотуберкулезных препаратов. Пиридоксин ослабляет действие леводопы; снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных препаратов на ЦНС и периферическую нервную систему. При одновременном приеме пиридоксина с изониазидом, рифампицином, пиразинамидом, этамбутолом не наблюдается их фармакокинетического взаимодействия.

Изопаск

Международное наименование: Аминосалициловая кислота+Изониазид (Aminosalicylic acid+Isoniazid).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство комбинированное.

Описание действующего вещества (МНН): Аминосалициловая кислота+Изониазид.

Описание для торгового наименования: Изопаск.

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Аминосалициловая кислота обладает бактериостатическим действием в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (угнетает синтез фолиевой кислоты, подавляет образование микобактина, компонента микобактериальной стенки, что приводит к уменьшению захвата железа *M.tuberculosis*). Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Активен только в отношении *M. tuberculosis* (не действует на др. нетуберкулезные микобактерии). Уменьшает вероятность развития бактериальной устойчивости к стрептомицину и изониазиду. Изониазид действует бактерицидно, угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерии. Особенно активен в отношении быстро размножающихся микроорганизмов (в т.ч. расположенных внутриклеточно).

Показания: Туберкулез (различные формы и локализации) с множественной лекарственной устойчивостью, остро прогрессирующий, распространенный туберкулез легких.

Противопоказания: Гиперчувствительность, эпилепсия, полиомиелит (в т.ч. в анамнезе), ХПН, печеночная недостаточность, гепатит, цирроз печени, амилоидоз внутренних органов, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, энтероколит (в стадии обострения), микседема (некомпенсированная), декомпенсированная ХСН (в т.ч. на фоне порока сердца), тромбофлебит, гипокоагуляция, псориаз, беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет или с массой тела менее 30 кг.

Побочные действия: Снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запор, гепатомегалия, повышение активности <печеночных> трансаминаз, гипербилирубинемия, протеинурия, гематурия.

Редко - тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), лекарственный гепатит, В12-дефицитная мегалобластная анемия. Аллергические реакции - лихорадка, дерматит (крапивница, пурпура, энантема), эозинофилия, артралгия, бронхоспазм. Гипотиреоз, зоб, микседема (при длительном применении в высоких дозах).

Способ применения и дозы: Внутрь, после приема пищи, запивая водой (150 мл); расчет дозы производится по аминосалициловой кислоте на массу тела, разделенной на 2 приема: при массе тела 30 кг - 4 таблетки, 40 кг - 6 таблеток, 50 кг - 8 таблеток, 60 кг - 10 таблеток. Максимальная суточная доза - 10 таблеток.

Особые указания: Применяют в комбинации с более активными противотуберкулезными ЛС. В период лечения рекомендуется контролировать активность печеночных трансаминаз.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического поражения не являются противопоказанием к назначению. При появлении признаков токсического гепатита, развитии протеинурии и гематурии требуется временная отмена препарата.

Взаимодействие: При комбинировании с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными ЛС могут усиливаться побочные действия. Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм. Изониазид снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови. Изониазид снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила. Циклосерин и дисульфирам усиливают побочные эффекты изониазида со стороны ЦНС. Изониазид повышает гепатотоксичность рифампицина. Изониазид усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома Р450. ГКС ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации изониазида в крови.

Изониазид подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацелированием изониазида); следует учитывать при назначении в качестве противосудорожного средства при передозировке, вызванной изониазидом. Антацидные ЛС (особенно Al^{3+} -содержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида). При одновременном применении с энфлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием. Изониазид при совместном приеме с рифампицином снижает концентрацию кетоконазола в крови. Изониазид повышает концентрацию вальпроевой кислоты в крови (необходим контроль концентрации вальпроевой кислоты; может потребоваться коррекция режима дозирования). Не следует назначать одновременно с рифампицином и рифамбутином, т.к. аминосалициловая кислота нарушает их всасывание.

Протиокомб

Международное наименование: Ломефлоксацин+Пиразинамид+Протионамид+Этамбутол+Пиридоксин .

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат. Ломефлоксацин - противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы A_2B_2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки.

Умеренно чувствительны к препарату *Mycobacterium tuberculosis*.

Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные *Mycobacterium tuberculosis*, сокращает сроки их выделения из организма, обеспечивает более быстрое рассасывание инфильтратов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90% штаммов, обычно не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко. Протионамид - аналог этионамида, применяется более широко в связи с меньшей токсичностью и несколько большей антимикробной активностью. МПК - 0.6-3.2 мкг/мл. Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важным структурным компонентом клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), антагонист никотиновой кислоты.

В высоких концентрациях действует бактерицидно нарушая синтез белка микробной клетки. Эффективен в отношении МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам I ряда. Влияет как на вне- так и на внутриклеточно расположенные микобактерии. Мало активен в отношении МБТ бычьего типа, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов (МПК - 20-30 мкг/мл). Проникает в клетки, в частности в макрофаги. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Развитие устойчивости МБТ к протионамиду при монотерапии развивается быстро (через 2 мес у 32%, 4 мес - у 82%). При комбинированной терапии устойчивость может развиваться к 6 месяцу (до 15%). Перекрёстная устойчивость протионамида отмечается только с тиацетазоном. Пиразинамид действует на ген синтетазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Проникает в туберкулёзные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулёмах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пиразиновую кислоту. В кислой среде МПК пиразинамида *in vitro* составляет 20 мг/д. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Этамбутол - бактериостатический препарат, эффективен в отношении типичных быстро- и медленно растущих атипичных микобактерий туберкулеза. Нарушает синтез РНК в бактериальных клетках, в т.ч. клеточной стенке, блокируя включение в неё миколиевых кислот. МПК - 0.78-2 мг/л.

Пиридоксин - витамин, участвует в обмене веществ. Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. При лечении противотуберкулезными ЛС может наблюдаться гиповитаминоз пиридоксина. В связи с этим суточная доза витамина повышается до 60 мг. При одновременном приёме пиридоксина внутрь с изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом не наблюдается фармакокинетического взаимодействия этих препаратов.

Показания: Множественно-резистентный туберкулез с умеренной устойчивостью МБТ (изониазид - до 10, рифампицин - до 40, этамбутол - до 2 мкг/мл), остро прогрессирующий туберкулёз. Туберкулез с сопутствующими воспалительными заболеваниями, вызванными неспецифической патогенной флорой, чувствительной к ломефлоксацину.

Противопоказания: Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; язвенный колит; острый гепатит, цирроз печени, детский возраст (до 18 лет), беременность, период лактации.

Побочные действия: Ломефлоксацин: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, гастралгия, боль в животе, диарея или запоры, метеоризм, псевдомембранозный колит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита или булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности "печеночных" трансаминаз. Со стороны нервной системы: утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации, судороги, гиперкинез, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, дизурия, полиурия, анурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, кристаллурия, гематурия, задержка мочи, отеки; у женщин - вагинит, лейкорея, межменструальные кровотечения, боли в промежности, вагинальный кандидоз; у мужчин - орхит, эпидидимит. Со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, васкулит, судороги икроножных мышц, боли в спине и груди. Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения из органов ЖКТ, тромбоцитопения, пурпура, повышение фибринолиза, носовое кровотечение, лимфаденопатия. Со стороны дыхательной системы: одышка, респираторные инфекции, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобный синдром. Со стороны органов чувств: нарушение зрения, боль и шум в ушах, боль в глазах.

Со стороны ССС: снижение АД, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование СН и стенокардии, ТЭЛА, миокардиопатия, флебит. Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). Прочие: кандидоз, усиление потоотделения, озноб, жажда, суперинфекция. Протионамид: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени. Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, редко - головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях - парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва. Со стороны ССС: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия. Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции. Аллергические реакции: кожная сыпь.

Пипразинамид: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии. В отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания. Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия. Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница. Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe. Этамбутол: со стороны нервной системы - слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия.

Со стороны органов чувств: периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома). Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени - повышение активности "печеночных" трансаминаз. Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия. Прочие: гиперурикемия, обострение подагры. Пиридоксин: аллергические реакции, гиперсекреция HCl, онемение, появление чувства сдавления к конечностям - симптом "чулок" и "перчаток", редко - кожная сыпь, зуд кожи.

Способ применения и дозы: Внутрь, 1 раз в сутки после еды с полным стаканом воды, предпочтительно в утренние часы. Дозирование осуществляется по ломефлоксацину - 13.2 мг/кг, но не более 5 таблеток.

Курс лечения - 3 месяца. При необходимости можно сочетать со стрептомицином или канамицином в/м - 16 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

Особые указания: Лечение больных многокомпонентным препаратом снижает медикаментозную нагрузку на пациента в 3 раза, что способствует улучшению переносимости терапии. При циррозе печени не требуется коррекции режима дозирования (при условии нормальной функции почек). В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного УФ-освещения (вечерний прием уменьшает риск реакции на УФ-излучение). При первых признаках фотосенсибилизации (повышение чувствительности кожи, ожог, гиперемия, отек, появление волдырей, сыпи, зуда, дерматита) или аллергических реакций, проявлениях нейротоксичности (возбуждение, судороги, тремор, светобоязнь, спутанность сознания, токсические психозы, галлюцинации) терапию необходимо прекратить. В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты. Необходимо ежемесячно контролировать функцию печени и почек, функцию органа зрения, картину периферической крови, активность АЛТ и концентрацию мочевой кислоты в крови. У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии. При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха могут искажаться результаты. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие: Ломефлоксацин совместно с изониазидом, этамбутолом и, особенно, пиразиномидом значительно повышает антимикробную активность в отношении чувствительных и особенно устойчивых МБТ.

Совместное применение препарата с пробенецидом замедляет выведение ломефлоксацина; с рифампицином приводит к снижению антимикробной активности этой комбинации в отношении МБТ из-за существующего между ломефлоксацином и рифампицином антагонизма на микробном уровне. Сукральфат и антацидные средства, содержащие Mg^{2+} или Al^{3+} , формируют хелатообразующие комплексы с ломефлоксацином. Интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч до или после приёма ломефлоксацина. Протионамид в сочетании с ломефлоксацином значительно повышает антимикробную активность в отношении МБТ. Антациды снижают всасываемость протионамида. Снижает эффективность гипотензивных ЛС. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается риск развития гепатотоксических реакций. Этамбутол: гидроксид алюминия снижает абсорбцию этамбутола. Приём этамбутола с аминогликозидами, имипенемом, карбамазепином, солями лития, хинином усиливает риск нейротоксического действия препарата, а также усиливает антимикробную активность др. противотуберкулезных ЛС. Пиридоксин ослабляет действие леводопы при их совместном применении. Снижает риск возникновения токсического воздействия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему. Пиридоксин не влияет на антимикробную активность препаратов, входящих в состав препарата.

Комбитуб-Нео

Международное наименование: Ломефлоксацин+Пиразинамид+Протионамид+Этамбутол.

(Lomefloxacin+Pyrazinamide+Protionamide+Ethambutol).

Групповая принадлежность: Противотуберкулезное средство комбинированное.

Описание действующего вещества (МНН): Ломефлоксацин+Пиразинамид+Протионамид+Этамбутол.

Описание для торгового наименования: Комбитуб-Нео.

Лекарственная форма: аблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат. Ломефлоксацин - противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы A2B2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки. Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные *Mycobacterium tuberculosis*, сокращает сроки их выделения из организма, обеспечивает более быстрое рассасывание инфильтратов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90% штаммов, обычно не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко. Протионамид - аналог этионамида, применяется более широко в связи с меньшей токсичностью и несколько большей антимикробной активностью. МПК - 0.6-3.2 мкг/мл.

Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важным структурным компонентом клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), антагонист никотиновой кислоты. В высоких концентрациях действует бактерицидно нарушая синтез белка микробной клетки. Эффективен в отношении МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам I ряда. Влияет как на вне- так и на внутриклеточно расположенные микобактерии. Мало активен в отношении МБТ бычьего типа, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов (МПК - 20-30 мкг/мл). Проникает в клетки, в частности в макрофаги. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Развитие устойчивости МБТ к протионамиду при монотерапии развивается быстро (через 2 мес у 32%, 4 мес - у 82%). При комбинированной терапии устойчивость может развиваться к 6 месяцу (до 15%). Перекрёстная устойчивость протионамида отмечается только с тиацетазоном.

Пипразинамид действует на ген синтетазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Проникает в туберкулёзные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулёмах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пипразиновую кислоту. В кислой среде МПК пипразинамида *in vitro* составляет 20 мг/д. Этамбутол - бактериостатический препарат, эффективен в отношении типичных быстро- и медленно растущих атипичных микобактерий туберкулеза. Нарушает синтез РНК в бактериальных клетках, в т.ч. клеточной стенке, блокируя включение в неё миколиевых кислот. МПК - 0.78-2 мг/л. На нетуберкулёзные патогенные микроорганизмы не действует.

Показания: Туберкулез легких, внелегочный туберкулез с бактериовыделением у больных с лекарственной устойчивостью, сочетание туберкулеза с воспалительными заболеваниями, вызванными неспецифической патогенной флорой, чувствительной к ломефлоксацину.

Противопоказания: Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени. Заболевания ЦНС (эпилепсия, склонность к судорожным припадкам), заболевания органов зрения (неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз), подагра, тромбоз, беременность, возраст до 18 лет.

Побочные действия: Ломефлоксацин: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, гастралгия, боль в животе, диарея, запоры, метеоризм, псевдомембранозный колит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита, булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности "печеночных" трансаминаз, кровотечения из органов ЖКТ.

Со стороны нервной системы: утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации, судороги, гиперкинез, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение. Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, дизурия, полиурия, анурия, альбуминурия, кровотечения из уретры, кристаллурия, гематурия, задержка мочи, отеки; у женщин - вагинит, лейкорея, межменструальные кровотечения, боли в промежности, вагинальный кандидоз; у мужчин - орхит, эпидидимит. Со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, судороги икроножных мышц, боли в области спины и грудной клетки. Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопеническая пурпура, повышение фибринолиза. Со стороны дыхательной системы: одышка, респираторные инфекции, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобный синдром, носовое кровотечение. Со стороны органов чувств: нарушение зрения, боль и шум в ушах, боль в глазах. Со стороны ССС: снижение АД, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование СН и стенокардии, тромбоэмболия легочной артерии, миокардиопатия, флебит. Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). Влияние на плод: фетотоксичное действие (артропатия).

Прочие: кандидоз, усиление потоотделения, озноб, жажда, реинфекция, лимфаденопатия, фотосенсибилизация. Протионамид: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени. Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, головокружение, сонливость, головная боль, астения, парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва. Со стороны ССС: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия. Аллергические реакции: кожная сыпь. Прочие: гипогликемия (у больных сахарным диабетом), гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Пипразинамид: со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, снижение аппетита, нарушение функции печени, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени, обострение пептической язвы. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессия; галлюцинации, судороги, спутанность сознания. Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия. Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница. Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe. Этамбутол: со стороны нервной системы - слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия. Со стороны ЦНС: периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения), нарушение цветового восприятия (зеленого и красного цветов), цветовая слепота, скотома. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени, повышение активности "печеночных" трансаминаз. Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия. Прочие: фотосенсибилизация, гиперурикемия, обострение подагры.

Способ применения и дозы: Внутрь, после приёма пищи, запивая 1 стаканом воды; суточная доза делится на 2 приема: при массе тела до 40 кг - 2 таблетки, при массе тела 40 - 50 кг- 3 таблетки, при массе тела 50 - 60 кг - не более 4 таблеток, при массе тела более 60 кг - 5 таблеток. Курс лечения - 3 мес. Одновременно показано назначение пиридоксина до 60 мг в сутки за 2 приема.

Особые указания: Ломефлоксацин вызывает фототоксические эффекты.

Во время приема препарата и в течение нескольких дней после лечения следует избегать воздействия УФ лучей (в т.ч. через стекло). Фторхинолоны (в т.ч. ломефлоксацин), могут приводить к стимуляции ЦНС, сопровождающейся вегетативными симптомами, вызывать судороги и обострение психических заболеваний. Больным туберкулезом с сопутствующей эпилепсией рекомендуется назначение повышенных доз пиридоксина (до 150 мг/сут) и препаратов бензодиазепинового ряда (диазепам 2.5 мг/сут или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 1-2 мг/сут). При возникновении тендинита препарат следует отменить, т.к. повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых пациентов. Перед началом лечения рекомендуется проведение офтальмологического обследования (определение остроты зрения, цветового зрения, полей зрения; офтальмоскопия). Во время лечения необходим контроль офтальмолога (не реже 1 раза в месяц). В период лечения не рекомендуется применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови. Во время лечения не рекомендуется прием этанола (риск развития гепатотоксического эффекта). Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета; в период лечения необходим контроль функции почек, мочевой кислоты, сывороточных трансаминаз, ГГТ, ЩФ; глюкозы крови (не реже 1 раза в месяц).

При появлении пеллагроподобных побочных эффектов, препарат следует отменить. В период лечения не рекомендуется использовать гормональные контрацептивы.

Взаимодействие: Приём ломефлоксацина совместно с изониазидом, этамбутолом, пиразинамидом значительно повышает антимикробную активность в отношении чувствительных и особенно устойчивых форм микобактерий туберкулеза. Пробенецид замедляет выведение ломефлоксацина. Сукральфат и др. антациды, содержащие Mg^{2+} или Al^{3+} , формируют хелатообразующие комплексы с ломефлоксацином. Эти ЛС следует применять за 4 ч до или 2 ч после приёма ломефлоксацина.

Совместное применение ломефлоксацина и рифампицина не рекомендуется (блокируется канальцевая секреция, замедляется их выведение). Протионамид в сочетании с ломефлоксацином повышает антимикробную активность в отношении микобактерий туберкулеза. Протионамид снижает эффективность гипотензивных ЛС. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение. Приём этамбутола с аминогликозидами, имипенемом, карбамазепином, солями Li^+ , хинином усиливает риск нейротоксического действия препарата.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература:

1. Фтизиатрия (учебник) / М.И. Перельман, И.В. Богадельникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.

Дополнительная литература:

1. Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей / Н.А. Браженко. – Санкт-Петербург, СпецЛит, 2013. – 395 с.
2. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие / В.Ю. Мишин [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
3. Туберкулез у подростков / В.А. Фирсова. – М., 2010. – 224 с.
4. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Выберите один правильный ответ.

001. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ИМЕЕТ ЦЕЛЬ

- 1) укорочение продолжительности лечения
- 2) повышение его эффективности
- 3) предупреждение развития лекарственной устойчивости

002. ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА – ЭТО

- 1) метод лечения туберкулеза с помощью различных химических веществ
- 2) метод воздействия на возбудителя заболевания

003. ХИМИОПРЕПАРАТЫ – ЭТО

- 1) вещества, губительно влияющие на микобактерии туберкулеза
- 2) различные бактерицидные и бактериостатические препараты
- 3) вещества, специфически поражающие возбудитель заболевания, не оказывая существенного влияния на организм больного
- 4) различные химические соединения, способствующие излечению больного туберкулезом

004. К КОМПЛЕКСУ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) стрептомицин + канамицин
- 2) протионамид + ПАСК
- 3) этамбутол + пиразинамид
- 4) изониазид + рифампицин

005. ОСНОВНЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К НАЗНАЧЕНИЮ ИЗОНИАЗИДА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) заболевание центральной и периферической нервной системы
- 2) язвенная болезнь желудка
- 3) сахарный диабет
- 4) кохлеарный неврит

006. ОСНОВНЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К НАЗНАЧЕНИЮ РИФАМПИЦИНА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) сахарный диабет

- 2) язвенная болезнь желудка
- 3) катаракта
- 4) заболевание центральной и периферической нервной системы
- 5) нарушение функции печени

007. ОСНОВНЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К НАЗНАЧЕНИЮ СТРЕПТОМИЦИНА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) язвенная болезнь желудка
- 2) нарушение функции печени
- 3) кохлеарный неврит
- 4) сахарный диабет

008. ОСНОВНЫМИ ВИДАМИ ДЕЙСТВИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ НА МИКРОБНУЮ ПОПУЛЯЦИЮ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) бактериостатический и бактерицидный эффект
- 2) ограничение распространения в организме возбудителя заболевания со стимуляцией защитных иммунных сил организма

009. В ОСНОВЕ ГРУППИРОВКИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕЖИТ

- 1) механизм действия препаратов
- 2) химическая формула препаратов
- 3) переносимость препаратов

010. ОСНОВНОЙ ПРЕДПОСЫЛКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) хорошая переносимость препаратов
- 2) высокий уровень защитных сил организма больного
- 3) чувствительность микобактерий к применяемым препаратам

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

№		№		№		№		№	
001	2,3	003	1,2,3,4	005	1	007	3	009	1
002	1,2,3	004	4	006	5	008	1,2	010	1,2,3