


ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ И ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**Если бы нам
был дан выбор:
умереть
или жить вечно,
никто бы не знал,
на что решиться.**

**Природа
избавила нас
от необходимости
выбирать,
делая смерть
неизбежной**

Лабрюйер Жан

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ По меньшей мере 7000 лет тому назад человек уже болел туберкулезом. Об инфекционной природе заражения туберкулезом догадывались еще врачи древних веков, предполагая, что в воздухе вокруг больного находятся какие-то болезненные вещества.
- ∅ В 1865 г. французский врач военно-морского флота Вильмен уже доказывал, что заражение туберкулезом происходит благодаря инфекционному агенту.

Старая проблема нового тысячелетия. История.



Ø В 1882 году немецкий бактериолог Роберт Кох обнаружил и обличил «нарушителя человеческого спокойствия»-микобактерию туберкулёза.

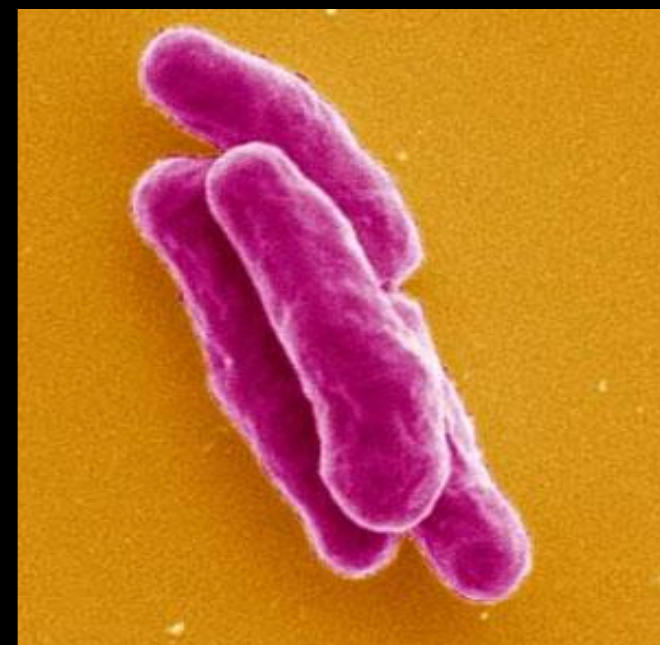
Ø Кох писал: «Готовность к болезни особенно велика в ослабленных, находящихся в плохих условиях организмах.

Ø Пока имеются на Земле трущобы, куда не проникает луч солнца, чахотка и дальше будет существовать»

ТУБЕРКУЛЁЗ

∅ Возбудитель туберкулеза - *Mycobacterium tuberculosis* (палочка Коха) относится к роду аэробных неподвижных грамположительных палочковидных бактерий семейства *Mycobacteriaceae*.

∅ Наиболее часто встречается туберкулёз органов дыхания; среди внелегочных поражений преобладает туберкулёз органов мочеполовой системы, глаз, периферических лимф, узлов, костей и суставов.



ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ По данным главного фтизиатра Министерства здравоохранения и социального развития России, в последние годы заболевание туберкулезом в стране остается тяжелой проблемой общества.
- ∅ Ежегодно от различных форм туберкулеза умирают около 30 тысяч граждан России, при этом каждый год регистрируется 18 тысяч новых больных.



∅ Сейчас для туберкулёза сложились благоприятные условия: стихийные бедствия, войны, недоедание, ВИЧ-инфекция, появилось много малоимущих.



Главные виновники пробуждения инфекции:

- ∅ Алкоголизм
- ∅ Курение
- ∅ Наркомания

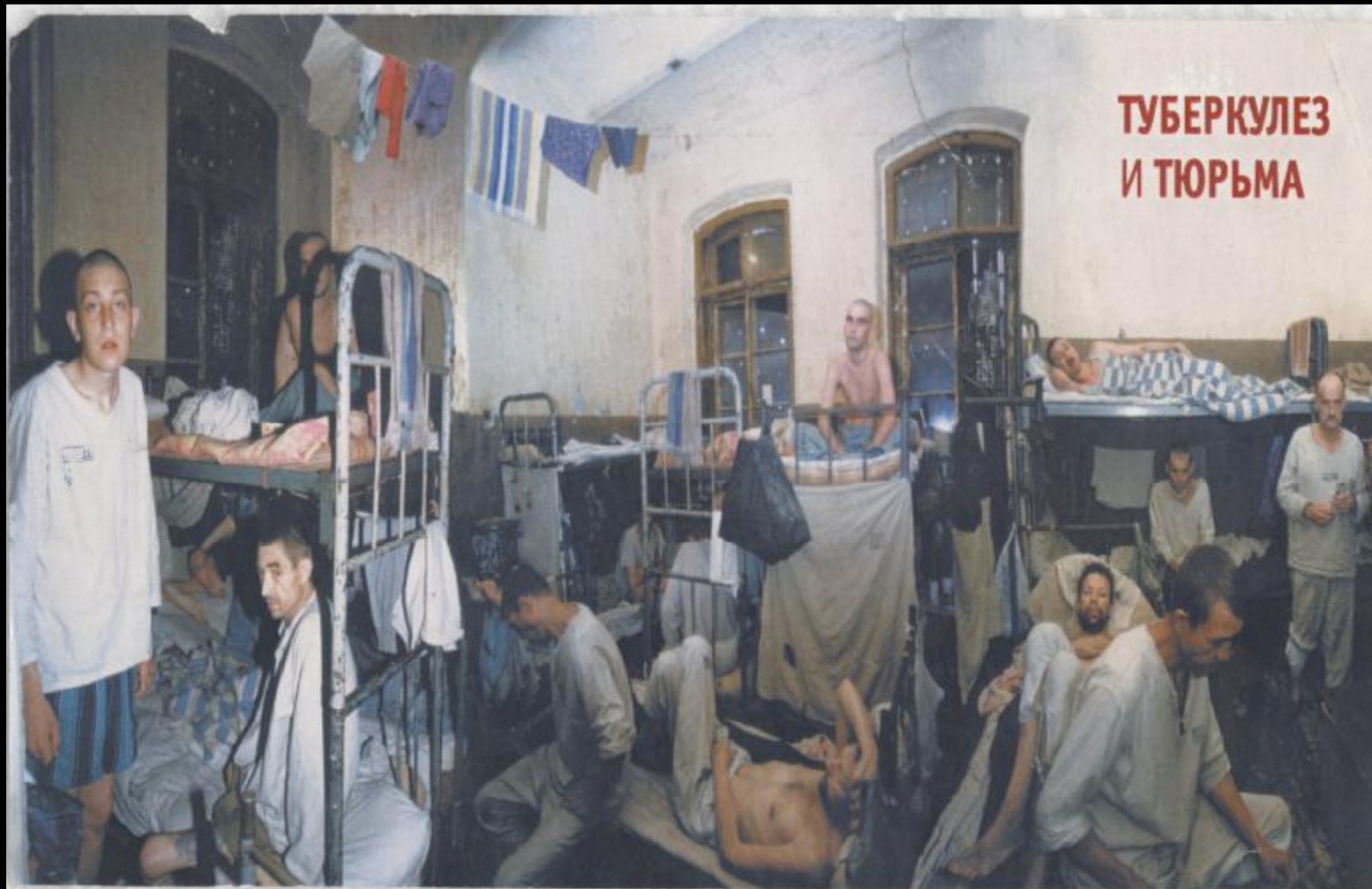


Не последнюю роль в развитии туберкулеза играют:

- Ø Сахарный диабет
- Ø Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Ø Хронические заболевания легких
- Ø Длительный прием кортикостероидных препаратов

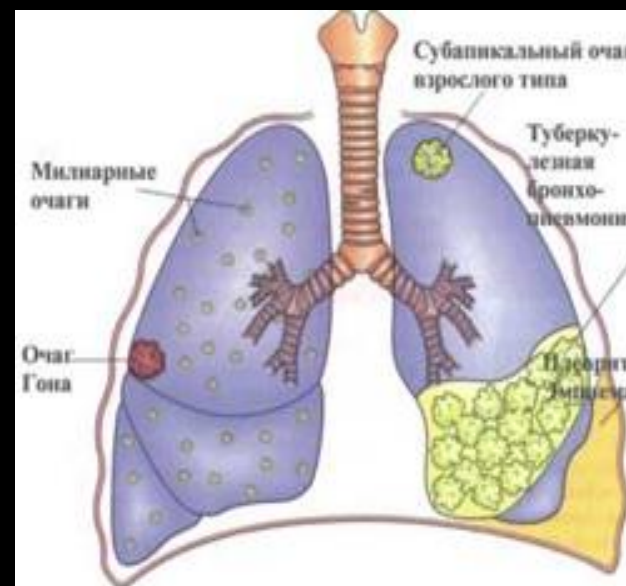
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ⊘ Особенно большому риску подвергаются люди, долгое время находящиеся в контакте с больным в плохо проветриваемом помещении: в больничной палате, в кругу семьи, в тюремной камере.

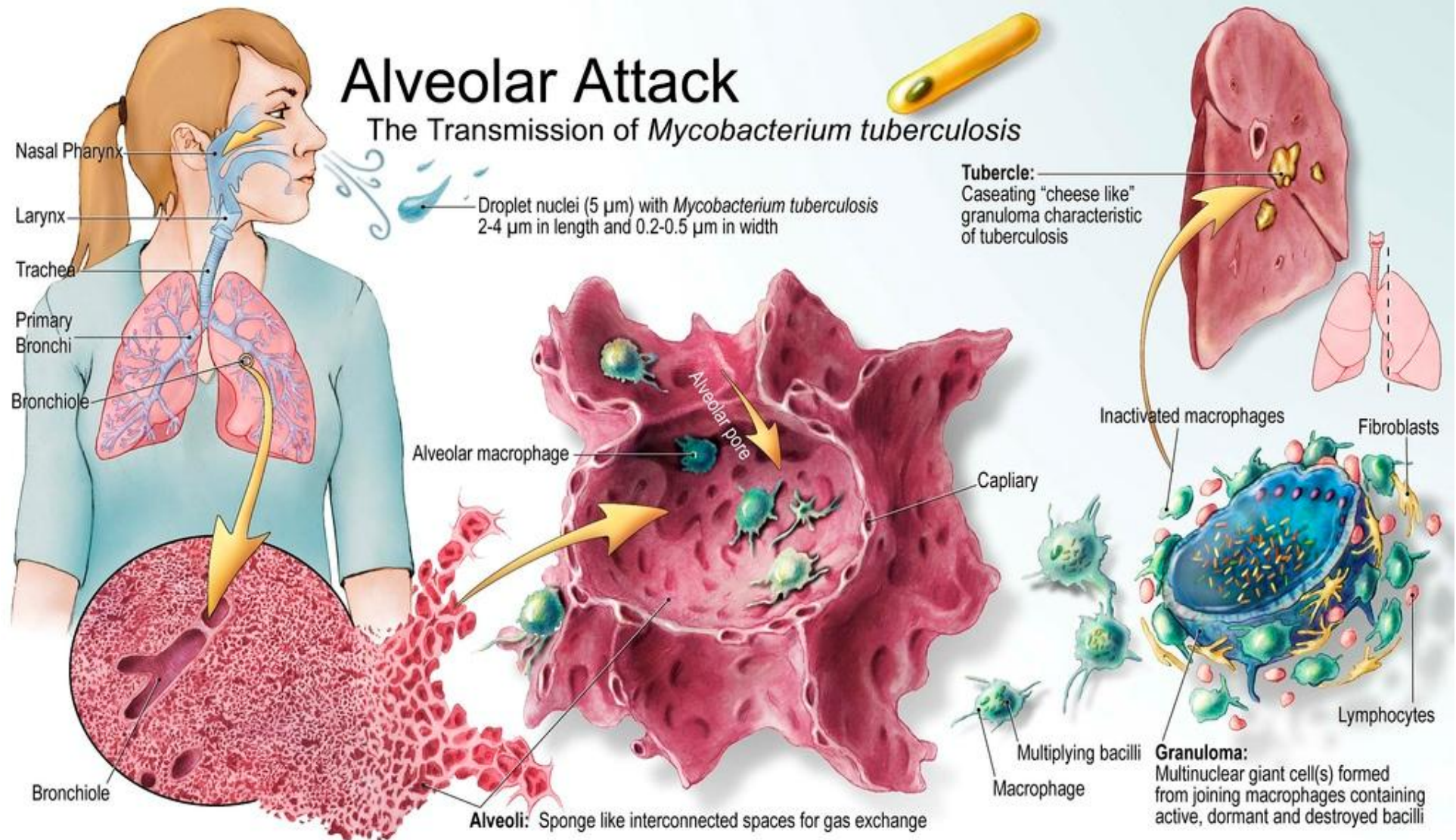


ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ Наиболее важный источник инфекции – мокрота больного.
- ∅ При кашле и сплевывании мокроты образуются небольшие капельки, содержащие инфекцию, которые взвешены в воздухе. Они попадают в легкие здорового человека и происходит инфицирование.
- ∅ Для здорового человека, получившего палочку Коха, заболевание туберкулезом возможно с вероятностью около 5%.



ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



В инфильтрате до 2 см в диаметре без распада легочной ткани находится от 100 до 1000 МБТ.



∅ при этом на 100 чувствительных МБТ имеется 2-3 мутанта, устойчивых к ПТП.

(G.Canetti, 1972)

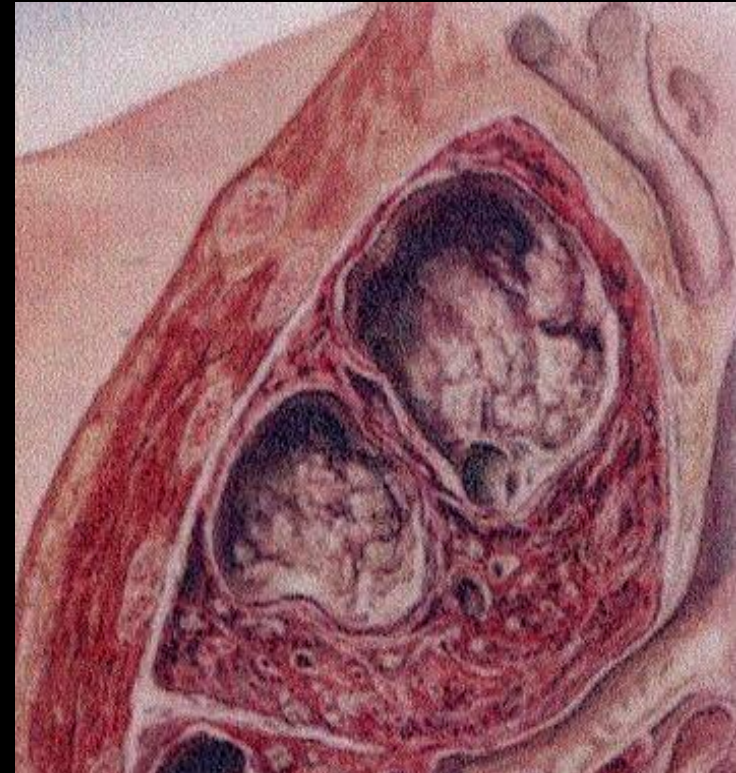
В инфильтрате до 2 см в диаметре с распадом легочной ткани в центре находится до 100 млн. МБТ



∅ при этом на 100 млн. чувствительных МБТ имеются 20-40 тыс. мутантов, устойчивых к ПТП.

(G.Canetti, 1972)

При поражении легких по типу казеозной пневмонии с большими и гигантскими кавернами может содержаться 100 млрд. и более МБТ



∅ при этом на 100 млрд. чувствительных МБТ может быть 2-4 млн. мутантов, устойчивых к ПТП.

(В.Ю.Мишин, 2005)

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ø **Больной туберкулезом способен заразить 12-15 человек в год.**
- Ø **По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на планете каждую секунду туберкулезную инфекцию получает один человек.**
- Ø **Каждый день на планете туберкулез уносит 5 тысяч жизней, и это число постоянно растет.**



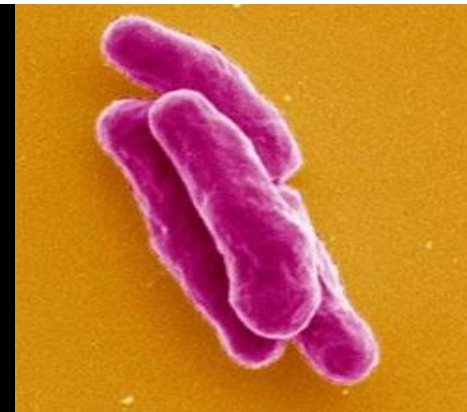
Основные методы выявления туберкулеза

Ø Бактериологическое обследование
(микроскопия мазка, посев материала на питательные среды)

Ø Рентгенологическое обследование



Основной метод лечения туберкулеза – химиотерапия



- ∅ Химиотерапия туберкулеза предусматривает использование группы препаратов, воздействующих на возбудителей туберкулеза (туберкулезные палочки нечувствительны по отношению к обычным антибиотикам).
- ∅ В настоящее время в лечении туберкулеза используются следующие препараты. Изониазид (H), Рифампицин (R), Пиразинамид (Z), Этамбутол (E), Стрептомицин (S).
- ∅ Рядом с названием препарата в скобках дано его сокращенное символическое обозначение, используемое во всем мире при составлении схем лечения туберкулеза.

Противотуберкулёзные препараты

- ∅ При изолированном применении какого-либо одного препарата (монотерапия) лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза обычно развивается уже через 2—3 мес. и препарат утрачивает лечебное действие.
- ∅ Одновременное назначение нескольких препаратов (трех, реже двух или четырех) позволяет завершить курс лечения до появления лекарственной устойчивости у возбудителей туберкулеза.
- ∅ Следует отметить, что она быстрее развивается к рифампицину, препаратам группы стрептомицина, канамицина сульфату и флоримицина сульфату, чем к этамбутолу, циклосерину и другим препаратам.

Основной метод лечения туберкулеза – химиотерапия



- ∅ Лечение туберкулеза должно быть комбинированным и тщательно спланированным.
- ∅ Неправильное лечение может привести к формированию лекарственно-устойчивой формы туберкулеза, прогноз которой гораздо менее благоприятнее прогноза туберкулеза, поддающегося лечению традиционными препаратами.
- ∅ Весь курс лечения туберкулеза можно разделить на два основных этапа (фазы) начальный этап (фаза интенсивного лечения) и второй этап (фаза поддерживающего лечения).

Противотуберкулёзные препараты

- ∅ Для достижения стойкого лечебного эффекта и уменьшения остаточных изменений в участках поражения основной курс химиотерапии должен быть длительным - 6-12 месяцев и более.
- ∅ Профилактические курсы лечения обычно проводят 2 раза в год по 2—3 мес., назначая один или комбинацию двух препаратов.



Противотуберкулёзные препараты

Классификация

Ø **антибиотики** (стрептомицина сульфат, канамицина сульфат, рифампицин, циклосерин)

Ø **синтетические препараты разного химического строения** (изониазид, этамбутол, натрия парааминосалицилат, этионамид, протионамид, пиразинамид).



Противотуберкулёзные препараты

Классификация противотуберкулёзных препаратов Международного союза борьбы с туберкулезом

∅ **I группа (препараты высокой эффективности):**

Изониазид и его производные, рифампицин.

∅ **II группа (препараты средней эффективности):**

Этамбутол, стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, этионамид, протионамид, пиразинамид, флоримицина сульфат.

∅ **III группа (препараты низкой эффективности):**

ПАСК, тиоацетазон.



Противотуберкулезные препараты (Приказ МЗ РФ № 109 от 2003г.)



Основные препараты (I ряда):

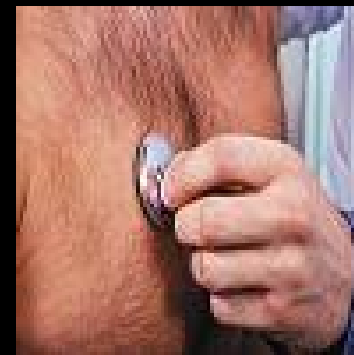
- ∅ изониазид (феназид, фтивазид, метазид)
- ∅ рифампицин
- ∅ пиразинамид
- ∅ этамбутол
- ∅ стрептомицин

Резервные препараты (II ряда):

- ∅ канамицин (амикацин)
- ∅ этионамид (протионамид)
- ∅ капреомицин
- ∅ рифабутин
- ∅ циклосерин
- ∅ ПАСК
- ∅ Фторхинолоны???

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ I РЯДА

Препараты гидразида
изоникотиновой кислоты (ГИНК)



∅ Препараты ГИНК применяются в
клинической практике с 1952 г.
Известны следующие производные
ГИНК: изониазид (*Isoniazidum*
(синоним; ГИНК — гидразид
изоникотиновой кислоты, тубазид) ,
фтивазид (*Phthivazidum*), метазид,
опиниазид, салюзид растворимый.

Препараты ГИНК

Изониазид (H)

Механизм действия

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

Препараты ГИНК

Изониазид

Спектр активности

- ∅ **Изониазид - самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза как у взрослых, так и у детей.**
- ∅ **Активность препарата в отношении атипичных микобактерий (в частности микобактерий лепры) - ниже.**

Препараты ГИНК

Изониазид

Фармакокинетика

- ∅ Является кислотоустойчивым препаратом и хорошо всасывается в ЖКТ, пиковые концентрации в крови достигаются через 1-3 ч после приема внутрь.
- ∅ Проходит через тканевые барьеры, ГЭБ, проникая в клетки и все физиологические жидкости организма, в том числе в плевральную, СМЖ, асцитическую.
- ∅ Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома Р-450. Среди людей различаются «быстрые инактиваторы», у которых период полувыведения препарата около 1 ч, и «медленные инактиваторы», с $T_{1/2}$ около 3 ч.
- ∅ Выводится преимущественно почками.

Препараты ГИНК

Нежелательные реакции

- Ø **Печень:** гепатотоксичность, вплоть до изониазид-ассоциированного гепатита. Факторы риска: «медленные инактиваторы», прием алкоголя во время лечения, сочетание с рифампицином. Меры профилактики: контроль активности трансаминаз (2 раза в течение первого месяца, а затем ежемесячно).
- Ø **Нервная система:** периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва, мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, энцефалопатия, бессонница, интоксикационный психоз. Блокирует образование ГАМК, неизбирательно ингибирует MAO. Меры профилактики: обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60-100 мг.

Препараты ГИНК

Нежелательные реакции

- Ø **Эндокринная система:** дисменорея, меноррагия (от греч. *men* - месяц, *rhagos* - прорванный - обильные маточные кровотечения) у **ЖЕНЩИН**; у **МУЖЧИН** - **ГИНЕКОМАСТИЯ** (от греч. *gune* - женщина, *mastos* - грудь - увеличение молочных желез у мужчин), «**КУШИНГОИД**», гипергликемия.
- Ø **Аллергические реакции:** сыпь, лихорадка.
- Ø **ЖКТ:** дискомфорт в животе.
- Ø **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у людей пожилого возраста.
- Ø **Местные реакции:** флебит при в/в введении.
- Ø **Другие:** острая передозировка - тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги. Меры помощи: промывание желудка, ИВЛ, в/в барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, бикарбонат натрия при развитии метаболического ацидоза.

Препараты ГИНК

Показания

∅ Профилактика и лечение активного туберкулеза любой локализации (основной препарат) - только в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Препараты ГИНК

Противопоказания

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

Препараты ГИНК

Предупреждения

- ∅ **Беременность.** Изониазид проходит через плаценту. Применять с осторожностью.
- ∅ **Кормление грудью.** Изониазид проникает в грудное молоко, достигая концентраций, сопоставимых с таковыми в плазме крови. Применять с осторожностью.
- ∅ **Педиатрия.** У новорожденных вследствие незрелости ферментов печени возможно увеличение периода полувыведения изониазида.

Препараты ГИНК

Лекарственные взаимодействия

- ∅ При одновременном применении изониазида и стрептомицин замедляется их выведение с мочой. Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями препаратов.
- ∅ При сочетании с рифампицином увеличивается риск гепатотоксичности.
- ∅ Изониазид не назначается в сочетании с фтивазидом, метазидом, салюзидом

Препараты ГИНК

Изониазид

Способы применения и дозы

∅ Внутрь по 0,3—0,6 г в сутки в 1, 2 или 3 приема. Внутривенно (медленно!), внутримышечно, путем интратрахеальных вливаний или ингаляционно по 3—6 мл 10% раствора.

Формы выпуска

∅ Порошок; таблетки по 0,1 и 0,3 г; ампулы по 5 мл 10% раствора.

Препараты ГИНК

Ø Все другие препараты ГИНК по основным параметрам сходны с изониазидом, но обладают меньшей клинической эффективностью и изучены гораздо меньше, чем изониазид, поэтому используются крайне редко.

Феназид (F)

- ∅ Феназид – хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида, синтезирован в 1990 г. С.П.Гладких и др.
- ∅ Феназид по действию на МБТ аналогичен изониазиду.
- ∅ Благодаря блокаде хелатного центра молекулой железа окисляется в крови и не метаболизируется в печени, при этом не вызывает нежелательных эффектов, свойственных изониазиду.
- ∅ Феназид назначается однократно в суточной дозе внутрь ежедневно 6 (5-6) мг/кг массы тела больного, но не более 500 мг в сутки.
- ∅ Длительность лечения: не ограничена.

Приказом Минздравсоцразвития РФ № 572 от 21 июля 2006 г. ФЕНАЗИД включен в список обязательных препаратов для стандартов лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

Рифамицины

- Ø К рифамицинам относятся рифампицин (R) (Rifampicinum (синоним: бенемицин, римактан, рифадин, тубоцин) и рифабутин, обладающие широким спектром антибактериальной активности.
- Ø Рифампицин (R) относится к ПТП I ряда.
- Ø Рифампицин (R) - полусинтетическое производное природного рифамицина SV.
- Ø Применяется с начала 70-х годов. Обладает широким спектром активности и хорошими фармакокинетическими свойствами.

РИФАМПИЦИН

Механизм действия

Ø **Обладает бактерицидным эффектом, блокируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу, является специфическим ингибитором синтеза РНК.**

РИФАМПИЦИН

Спектр активности

Антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении

- ∅ Микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий (в частности, лепры),
- ∅ Грамположительных кокков: *Staphylococcus spp.* (в том числе метициллинрезистентных), *Streptococcus pneumoniae*, грамотрицательных кокков - *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, грам-отрицательных палочек - *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, и некоторых других,
- ∅ А также внутриклеточных паразитов семейства *Rickettsiaceae*,
- ∅ Активен в отношении грамположительных анаэробов .
- ∅ Устойчивость развивается быстро.

РИФАМПИЦИН

Фармакокинетика

- ∅ Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пища понижает биодоступность. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч.
- ∅ Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток.
- ∅ При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях.
- ∅ Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.
- ∅ Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита.
- ∅ Выводится из организма с желчью и с мочой, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. $T_{1/2}$ - 1-4 ч.

РИФАМПИЦИН

Нежелательные реакции

- Ø **ЖКТ:** понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные). Дисбактериоз.
- Ø **Печень:** повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови; редко – лекарственный гепатит. Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, сочетание с другими гепатотоксичными препаратами.
- Ø **Аллергические реакции:** сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением.

РИФАМПИЦИН

Нежелательные реакции

- Ø **Гриппоподобный синдром:** головная боль, лихорадка, боль в костях (чаще развиваются при нерегулярном приеме).
- Ø **Гематологические реакции:** тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пипразинамидом и изониазидом).
- Ø **Почки:** обратимая почечная недостаточность.

РИФАМПИЦИН

Показания

- ü **Лечение туберкулеза** (основной препарат, применять только в сочетании с другими ПТП в связи с быстрым развитием устойчивости).
- ü **Профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов** (в сочетании с азитромицином, ципрофлоксацином и др.).
- ü **Лепра** (в сочетании с клофазимином, дапсоном, этионамидом и др.).
- ü **Тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные MRSA** (в сочетании с фузидиевой к-той, ванкомицином и др.).

РИФАМПИЦИН

Показания

- Ø **Легионеллез** (в сочетании с макролидами).
- Ø **Профилактика менингита** у носителей менингококка, а также профилактика инфекций, вызванных *H. influenzae* типа В.
- Ø Несмотря на широкие терапевтические возможности рифампицина, в каждом случае следует оценивать потенциальную пользу его назначения конкретному пациенту и риск распространения устойчивости и **потери значения рифампицина в качестве основного ПТП**, которому в настоящее время нет альтернативы.

РИФАМПИЦИН

Противопоказания

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

Предупреждения

- Ø **Аллергия.** Перекрестная с рифабутином.
- Ø **Беременность.** С осторожностью применять при беременности в связи с установленными на животных тератогенными свойствами препарата.
- Ø **Кормление грудью.** Проникает в грудное молоко в небольших количествах. Применять с большой осторожностью, только при отсутствии более безопасных альтернатив.
- Ø **Педиатрия.** У новорожденных и недоношенных детей используется только по жизненным показаниям в связи с возрастной незрелостью ферментных систем печени.

РИФАМПИЦИН

Лекарственные взаимодействия

Является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450; ускоряет метаболизм многих ЛС:

- ∅ **непрямых антикоагулянтов;**
- ∅ **пероральных контрацептивов;**
- ∅ **глюкокортикоидов;**
- ∅ **пероральных противодиабетических средств, дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола.**

РИФАМПИЦИН

Информация для пациентов

- ∅ **Внутри рифампицин следует принимать за 1 ч до еды (или через 2 ч после еды).**
- ∅ **Окрашивание мочи (иногда слезной жидкости и мокроты) в красноватый цвет при приеме препарата не является препятствием к продолжению лечения.**

РИФАМПИЦИН

Способы применения и дозы

∅ Внутрь по 0,45—0,6 г 1 раз в день за 30—60 мин до завтрака. Внутривенно капельно по 0,45—0,6 г.

Формы выпуска

∅ В капсулах по 0,05 (для детей) и 0,15 г, во флаконах по 0,15 г для внутривенного введения.

Рифаксимин (Альфа Нормикс)

ØДата вывода Рифаксимина на рынок 1987: Рифаксимин, оригинальный препарат, производства компании Альфа Вассерман, был запущен в Италии.



Присутствие Рифаксимины в мире



Зарегистрирован: 15
Выводится на рынок: 7
Регистрируется: 3

Международная АТС классификация

ØА Средства, воздействующие на пищеварительную систему и метаболизм.

ØА07 Антидиарейные препараты; средства, применяемые при инфекционно-воспалительных заболеваниях кишечника

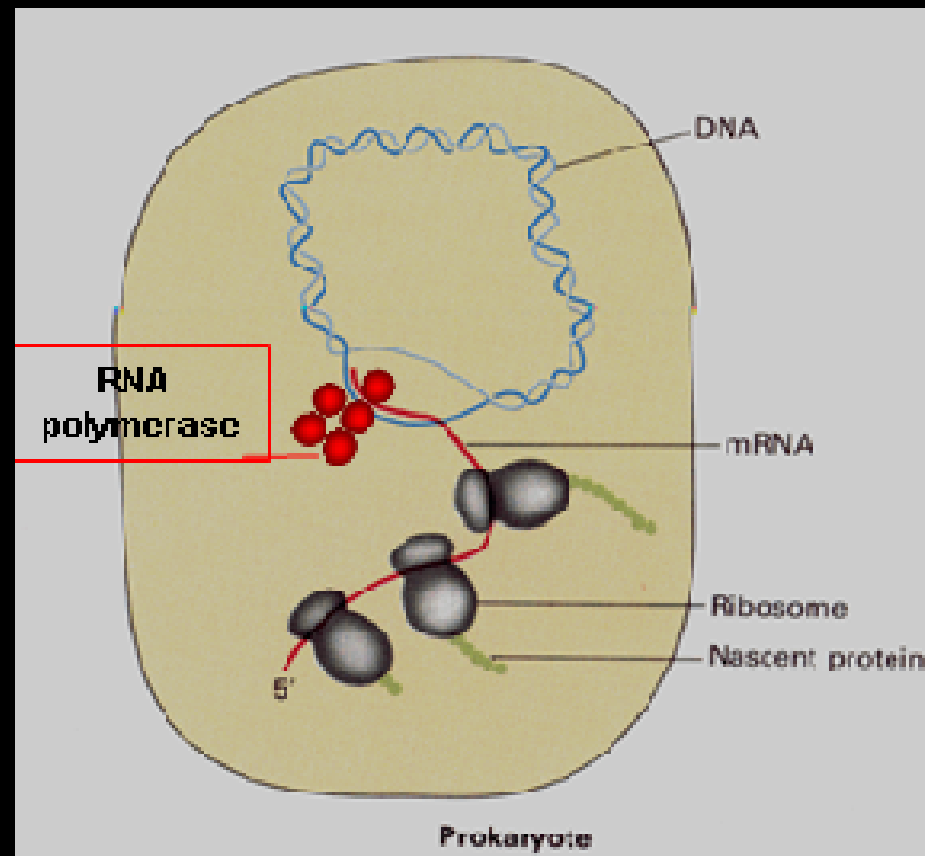
ØА07А Противоинфекционные кишечные препараты

ØА07АА Антибиотики

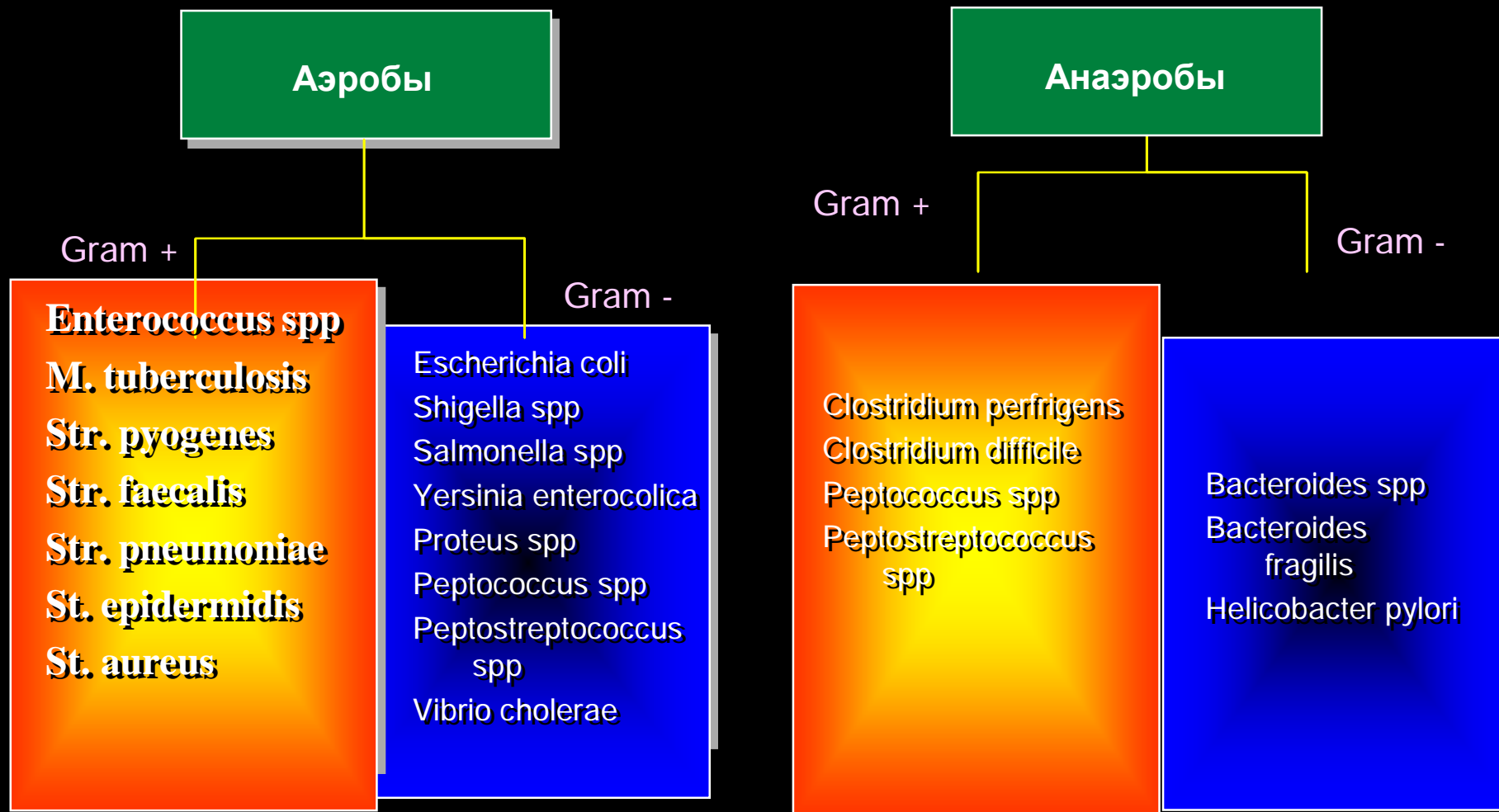
ØА07АА11 Рифаксимин

РИФАКСИМИН: механизм действия

- Ø Ингибирует синтез бактериальной РНК.
- Ø Необратимо связываясь с бактериальной ДНК-зависимой РНК полимеразой
- Ø Рифаксимин оказывает бактерицидное действие



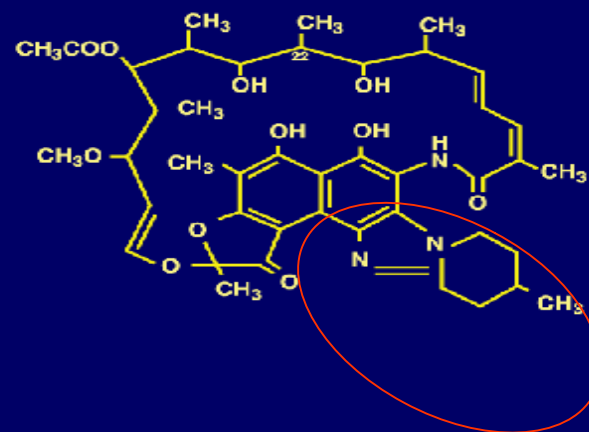
Рифаксимин: спектр антибактериальной активности



РИФАКСИМИН: полусинтетическое производное Рифамицина



РИФАМИЦИН



РИФАКСИМИН

∅ Благодаря пиримидиновой группе, Рифаксимин практически не всасывается через слизистую оболочку кишечника

Рифаксимин (Альфа Нормикс)

- Ø Практически не всасывается в кровь.
- Ø Биодоступность при пероральном приеме внутрь (<1%), достигает высокого уровня концентрации в слизистой оболочке ЖКТ (> 8,000 мкг/г).

LARIME

фармакокинетическое исследование

*LARIME, Laboratoire de Recherche pour l'Industrie du
Medicament (Lagord, France)*

Разовая доза 400 мг Рифаксими́на (2 X 200 мг таблетки)

18 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 40 лет

*Определение концентрации в крови с точностью до 2
нг/мл*

LARIME исследование

Концентрация Рифаксимна в плазме крови (нг/мл)

Vol. No.	0 time	1h	2h	4h	8h	12h	24h	48h
1	--	--	--	--	--	--	--	--
2	--	--	--	--	--	--	--	--
3	--	--	--	--	--	--	--	--
4	--	3.30	--	--	--	--	--	--
5	--	2.20	2.50	--	--	--	--	--
6	--	--	--	--	--	--	--	--
7	--	--	--	--	--	--	--	--
8	--	--	--	2.00	--	--	--	--
9	--	--	--	--	--	--	--	--
10	--	--	--	--	--	--	--	--
11	--	5.30	2.50	--	--	--	--	--
12	--	--	--	--	--	--	--	--
13	--	--	--	--	--	--	--	--
14	--	5.20	4.10	2.00	--	--	--	--
15	--	--	2.00	--	--	--	--	--
16	--	--	4.60	--	--	--	--	--
17	--	2.10	nd	--	--	--	--	--
18	--	2.10	nd	--	--	--	--	--

-- не обнаружено

Рифаксимин

Фармакокинетика при язвенном колите

200 мг Рифаксими́на (2 X 200 мг)

12 пациентов (11 мужчин, 1 женщина) со средней или тяжелой формой ЯК на в/в терапии кортикостероидами и пероральном приеме салицилатов

Определение концентрации в крови с точностью до 2 нг/мл

Концентрация Рифаксимины в плазме крови при язвенном колите

Pat. No .	0 time	1h	4h	8h	24 h
1	--	--	--	--	--
2	--	--	--	--	--
3	--	--	--	22.40	--
4	--	--	--	2.38	--
5	--	4.64	4.63	4.39	--
6	--	--	3.03	--	--
7	--	2.00	--	--	--
8	--	--	--	--	--
9	--	--	--	13.40	--
10	--	--	BL Q	--	--
11	--	4.38	BL Q	BL Q	--
12	--	--	--	BL Q	--

-- не обнаружено
BLQ ниже порога подсчета

Нежелательные побочные эффекты рифаксимина

Побочные эффекты с частотой встречаемости $\geq 2\%$

Симптомы	% пациентов	
	Рифаксимин, 600 мг/день (N=320)	Плацебо (N=228)
Флатуленция	11%	20%
Головная боль	10%	9%
Абдоминальная боль	7%	10%
Тенезмы	7%	9%
Неотложные позывы	6%	9%
Тошнота	5%	8%
Запор	4%	4%
Гипертермия	3%	4%
Рвота	2%	2%

Рифаксимин

➔ За период с января 2001 по октябрь 2006 более 310 миллионов таблеток было продано и более 5 миллионов пациентов прошли лечение Рифаксимином

➔ За этот период было зафиксировано только 9 обращений и только 3 были определены как серьезные

Лечение Рифаксимом не вызывает развития клинически значимой бактериальной резистентности

➔ ∅ Поскольку Рифаксимин не абсорбируется, то его применение не приводит к развитию резистентных штаммов в других органах (например, в легких)

➔ ∅ Резистентность к Рифаксими́ну формируется в хромосомных генах и, соответственно, не передается другим бактериям, резистентные штаммы нестабильны и неспособны колонизировать ЖКТ

➔ ∅ Высокая концентрация Рифаксими́на в кишечнике препятствует развитию резистентных штаммов

➔ ∅ Резистентные штаммы быстро выводятся из кишечника после прекращения лечения

Показание к применению Рифаксима

**Ø Острые инфекционные
энтероколиты и диарея
путешественников**

Пиразинамид (Z)

(Pirazinamidum (синоним: пиральдин, тизамид))

- ∅ Синтетический противотуберкулезный препарат. Амид пиразинкарбоновой кислоты, синтетический аналог никотинамида синтезирован в 1950 г. (*Mac Kaness, Smith*).

Механизм действия

- ∅ Является про-лекарством, которое в МБТ активируется пиразинамидазой, после чего превращается в пиразиновую кислоту, обладающую бактерицидным действием.
- ∅ Оказывает бактерицидное действие в отношении вне- и внутриклеточно расположенных МБТ.
- ∅ Активен только в кислой среде.

Спектр активности

- ∅ Активен в отношении *M. tuberculosis*.

Пиразинамид

Фармакокинетика

- ∅ Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальный уровень в плазме крови достигается через 2-3 ч.
- ∅ Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма.
- ∅ Метаболизируется преимущественно в печени. Большая часть продуктов метаболизма (70 %) выводится с мочой.
- ∅ $T_{1/2}$ - 9-12 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

Пиразинамид

Нежелательные реакции

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

Пиразинамид

Показания

ü комбинированная терапия туберкулеза.

Противопоказания

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

Пиразинамид

Предупреждения

- ∅ **Беременность.** Использовать с осторожностью.
- ∅ **Кормление грудью.** В небольших количествах проникает в грудное молоко. Использовать с осторожностью.

Лекарственные взаимодействия

- ÿ При сочетании пиразинамида с изониазидом и рифампицином противотуберкулезное действие усиливается.
- ÿ Пиразинамид усиливает бактерицидное действие фторхинолонов (офлоксацин, ломефлоксацин), применяемых при туберкулезе.
- ÿ Снижает эффекты противовоспалительных препаратов.

Пиразинамид

Способы применения и дозы

∅ Внутрь по 0,5 г 3—4 раза в день после еды.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 500 мг, в упаковке 100 штук.

Этамбутол (Е)

(Ethambutolum (синоним: миамбутол, микобутол)

- ✓ Синтетический противотуберкулезный препарат. Препарат был получен в 1961 г. (*Thomas u Wilkinson*) при изучении случайно выбранных химических соединений на противотуберкулезную активность.

Механизм действия

- ∅ Механизм действия связан с быстрым проникновением внутрь клетки, где нарушается липидный обмен, синтез РНК; связываются ионы магния и меди, и нарушается структура рибосом и синтез белка.
- ∅ Активен в отношении размножающихся МБТ, расположенных вне- и внутриклеточно, оказывает бактериостатическое действие, тормозит развитие устойчивости к другим препаратам.

Этамбутол

Спектр активности

- Ø активен в отношении *M. tuberculosis*, а также ряда атипичных микобактерий (*M. kansasii*, *M. avium*, *M. xenopi*).
- Ø Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину.
- Ø Устойчивость развивается медленно

Этамбутол

Фармакокинетика

- ü Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальные концентрации в плазме крови создаются через 2-4 дня.
- ü Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма, включая СМЖ, ГЭБ. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Долго циркулирует в крови за счет депонирования в эритроцитах.
- ü Выводится в основном почками как в неизмененном виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%). Часть этамбутола выводится ЖКТ в неизмененном виде.
- ü $T_{1/2}$ - 3-4 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности.

Этамбутол

Нежелательные реакции

- Ø **Нервная система:** головокружение, ретробульбарный неврит, периферические полинейропатии, парестезии, депрессия, снижение остроты зрения и сужение полей зрения, особенно на зеленый и красный цвета.
- Ø **ЖКТ:** тошнота, рвота.
- Ø **Аллергические реакции:** сыпь и др.
- Ø **Другие:** усиление кашля с увеличением количества мокроты, может провоцировать приступы эпилепсии.

Этамбутол

Показания

- ✓ **Комплексная химиотерапия туберкулеза. Препарат особенно показан при предполагаемой первичной резистентности к другим ПТП.**

Противопоказания

- ü **Индивидуальная непереносимость препарата.**
- ü **Неврит зрительного нерва любой этиологии.**
- ü **Катаракта, глаукома.**
- ü **Диабетическая ретинопатия.**
- ü **Воспалительные заболевания глаз.**
- ü **Возраст до 2 лет.**
- ü **Эпилепсия.**
- ü **При беременности и кормлении использовать с осторожностью**

Этамбутол

Лекарственные взаимодействия

- ∅ При одновременном сочетании с препаратами ГИНК этамбутол замедляет развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к ним.
- ∅ Усиливает эффекты противотуберкулезных средств и нейротоксичность аминогликозидов, аспарагиназы, карбамазепина, ципрофлоксацина, имипенема, солей лития, метотрексата, хинина.
- ∅ Не рекомендуется одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма.

Информация для пациентов

- ü В период лечения необходимо контролировать остроту зрения. При нарушениях зрения немедленно сообщить врачу.

Этамбутол

Способы применения и дозы

∅ Внутрь из расчета 20—25 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки (после завтрака). Курс лечения 2 месяца. Затем препарат назначают в поддерживающих дозах.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,1; 0,2 и 0,4 г, в упаковке 100 штук.

Циклосерин (Cs)

(Cycloserinum (синоним: ориентомицин, цикломицин))

- Ø Один из первых природных антимикробных препаратов.
- Ø Антибиотик широкого спектра действия, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus*, выделен в 1955 г. (Hernd u Kropp) и в том же году получен синтетическим путем (*Stammtr et al.*)
- Ø В настоящее время его получают синтетическим путем.

Циклосерин

Механизм действия

- Ø Угнетает синтез компонентов клеточной стенки МБТ и ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки: *L*-аланинрацемазы и *D*-аланин-*D*-аланинсинтетазы, слабо действует на неделящиеся МБТ.
- Ø В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.
- Ø Устойчивость развивается медленно и редко, после шести месяцев химиотерапии выделяется до 20-30% устойчивых штаммов.

Циклосерин

Спектр активности - широкий

- ∅ Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спирохет, риккетсий.
- ∅ Однако практическое значение имеет лишь чувствительность к циклосерину *M. tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий.
- ∅ Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается относительно редко, даже при длительном лечении.

Циклосерин

Фармакокинетика

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

Циклосерин

Нежелательные реакции

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

Циклосерин

Показания

- ∅ Туберкулез (легочный и внелегочный) - на всех стадиях и при всех формах заболевания.
- ∅ Хронические формы туберкулеза, вызываемые микобактериями, устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам.

Циклосерин

Противопоказания

- ü Беременность.
- ü Кормление грудью.
- ü Почечная недостаточность.
- ü Индивидуальная непереносимость препарата.
- ü Психозы.
- ü Эпилепсия.
- ü Алкоголизм, наркомания.
- ü Тяжелая гипертоническая болезнь.

Циклосерин

Лекарственные взаимодействия

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

Информация для пациентов

- ∅ Препарат можно принимать натощак или во время еды (особенно при появлении дискомфорта в животе).
- ∅ Во время лечения не следует употреблять алкогольные напитки.

Циклосерин

Способы применения и дозы

∅ Внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,25 г, в упаковке 50 штук.

Стрептомицин (S)

- ∅ Антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый *Actinomyces globisporus streptomycini (griseus)*, открытый *Waksman, Schatz, Bugie* в 1944 г.
- ∅ Угнетает синтез белков посредством нарушения синтеза РНК МБТ.
- ∅ Активен только в отношении быстро размножающихся МБТ, расположенных внеклеточно, быстро проникает во внеклеточные компоненты тканей и достигает бактерицидной концентрации в участках туберкулезного воспаления.
- ∅ *В настоящее время не является ПТП, из-за высокого уровня первичной ЛУ (80-90%).*

Канамицин (амикацин-синтетический аналог канамицина)

- Ø Аминогликозид широкого спектра действия, продуцируемый *Actinomyces kanamyceticus*, впервые был выделен в 1957 г. (Umezawa).
- Ø Связывается с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны и нарушает синтез белка в МБТ.
- Ø Оказывает бактерицидное действие на МБТ, устойчивые к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, ПАСК и другим ПТП (кроме виомицина и капреомицина).
- Ø При длительном применении канамицина необходим постоянный контроль за содержанием препарата в сыворотке крови (пиковая концентрация препарата в крови 15-30 мкг/мл, средняя постоянная концентрация <5-10 мкг/мл).

Капреомицин (Cap)

- ∅ Полипептид, продуцируемый *Streptomyces capreolus*, оказывает сильное бактериостатическое действие на МБТ, и в тоже время на *M. bovis*, *M. kansasii* и *M. avium*, открыт в 1969 г. (Herr et al).
- ∅ Подавляет синтез белков посредством нарушения рибосомальной функции бактериальной клетки, эффект распространяется на вне- и внутриклеточно расположенные МБТ, устойчивые к основным препаратам.
- ∅ При лечении следует регулярно контролировать функцию почек, печени, органов слуха и равновесия, а также электролитный состав крови.

Этионамид (Ethionamidum (синоним ригеницид, трекатор, *миобит*) и протионамид (Pt) (Protionamidum (синоним тревентикс)

Ø Близкие по структуре синтетические препараты, являются производными изоникотиновой кислоты.

Применяются с 1962 г. (*Noufflard-Guy-Ioe, Bertheaux*).

Ø Протионамид несколько лучше переносится.

Ø Устойчивость развивается быстро.

Механизм действия

- Ø **Блокируют синтез миколевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты.**
- Ø **В высокой концентрации нарушают синтез белка микробной клетки.**
- Ø **Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии туберкулеза (включая атипичные), на вне- и внутриклеточно расположенные микроорганизмы.**

Этионамид и протионамид

Спектр активности

- ∅ Действуют на *M. tuberculosis*, в более высоких концентрациях - на *M. leprae* и некоторые атипичные микобактерии.
- ∅ Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.

Этионамид

- Ø Эффективен в отношении как *внеклеточных*, так и *внутриклеточных* популяций *размножающихся* микобактерий.
- Ø Помимо этого этионамид способен проникать в полости и инкапсулированные образования, поэтому его относят к так называемым «*проникающим*» лекарством.
- Ø Этионамид является кислотоустойчивым лекарственным средством и хорошо всасывается в ЖКТ.
- Ø Препарат более активен в кислой среде. Применяют его в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Этионамид и протионамид

Фармакокинетика

- Ø Распределяются во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ и ГЭБ.
- Ø Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками.
- Ø $T_{1/2}$ - 2-3 ч.

Этионамид и протионамид

Нежелательные реакции

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

Показания

- q **Лечение туберкулеза (только при неэффективности других препаратов или их непереносимости больным).**

Этионамид и протионамид

Противопоказания

- ü Острый гастрит.
- ü Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- ü Язвенный колит.
- ü Цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения.
- ü Беременность.
- ü Индивидуальная непереносимость препарата.
- ü Возраст до 14 лет.

Этионамид и протионамид

Лекарственные взаимодействия

- ∅ При назначении в сочетании с изониазидом и рифампицином увеличивается вероятность токсических поражений печени, а в сочетании с циклосерином - учащение судорог. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме.
- ∅ Не назначают одновременно оба препарата.

Информация для пациентов

- ∅ Этионамид лучше переносится, если его принимать с апельсиновым соком или молоком, желательно перед сном.
- ∅ В период лечения нельзя употреблять алкогольные напитки.

Этионамид и протионамид

Способы применения и дозы

- ∅ **Протионамид** - Внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день или по 0,5 г 2 раза в день после еды.
- ∅ **Этионамид** - Внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день после еды.

Формы выпуска

- ∅ **Протионамид** - Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г.
- ∅ **Этионамид** - Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК)

Natrii para-aminosalicylas

(синоним ПАСК-натрий)

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

∅ Предложена в качестве противотуберкулезного препарата в 1941 г. (*Bernheim*) и в 1946 г. (*Lehmann*).

Парааминосалициловая кислота

Механизм действия

- ∅ Механизм действия до сих пор остается мало изученным.
- ∅ Предполагается, что ПАСК может ингибировать синтез фолиевой кислоты или же блокировать захват и утилизацию салициловой кислоты и перенос железа, а также блокировать синтез микобактина.
- ∅ ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.
- ∅ Устойчивость развивается медленно.
- ∅ Тормозит развитие устойчивости к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, а также к другим ПТП.

Парааминосалициловая кислота

Спектр активности

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

Фармакокинетика

- ∅ Хорошо всасывается при приеме внутрь, но раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Незначительно проникает через ГЭБ.
- ∅ Метаболизируется в печени и частично в желудке.
- ∅ Экскретируется с мочой. $T_{1/2}$ - 30 мин.

Парааминосалициловая кислота

Нежелательные реакции

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

Парааминосалициловая кислота

Показания

- ∅ ПАСК используют в случае непереносимости других ПТП или множественной устойчивости микобактерий. Для лечения туберкулеза используют как энтеральные, так и парентеральные пути введения препарата.

Противопоказания

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

Парааминосалициловая кислота

Лекарственные взаимодействия

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

Информация для пациентов

- ✓ Таблетки следует принимать с молоком, щелочной минеральной водой или 0,5% раствором пищевой соды.

Парааминосалициловая кислота

Способы применения и дозы

- ∅ Внутрь по 2-3 г 3-4 раза в день после еды.
- ∅ Внутривенно капельно по 300-400 мл 3% раствора препарата 5-6 раз в неделю.

Формы выпуска

- ∅ Таблетки по 0,5 г и гранулы (1 чайная ложка гранул содержит 2 г натрия парааминосалицилата); порошок для приготовления раствора.

БЕПАСК

∅ Действующее вещество - пара-бензоиламиносалицилат кальция.

Фармакологическое действие

∅ Бепаск обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

∅ В организме создается постоянная концентрация ПАСК в крови за счет медленного отщепления ПАСК, которая и обуславливает лечебный эффект.

БЕПАСК

Показания к применению

Ø **Различные формы туберкулеза.**

Способ применения и дозы

Ø **Суточная доза бепаска внутрь для взрослого 9—12 г (по 3 г 3—4 раза в день); детям назначают по 0,2 г на 1 кг массы тела в сутки, но не более 10 г.**

БЕПАСК

Побочное действие

- Ø Иногда диспептические явления, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказания

- Ø Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, сердечная недостаточность, выраженные нарушения печени.

Форма выпуска

- Ø Порошок, таблетки по 0,5 г.

- Ø Единственная новая группа действительно полезных противотуберкулезных препаратов - это производные фторхинолонов и рифампицинов.
- Ø Ципрофлоксацин был первым предложенным и широко примененным для противотуберкулезного лечения хинолоном, вскоре его стали применять за препаратами первого ряда, перед применением более токсичных традиционных препаратов второго ряда.
- Ø За ципрофлоксацином последовал офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, имеющие следующие важные преимущества: большая длительность действия, большая активность, менее выраженные побочные явления и сравнимая стоимость по сравнению с другими хинолонами.

Фторхинолоны (Fq)

- ∅ Ингибируют ДНК-гиразу (топоизомераза II и IV), нарушают процесс суперспирализации и сшивки разрывов ДНК, угнетают деление клетки, вызывают изменения цитоплазмы и гибель микроорганизмов.
- ∅ Офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин обладают бактерицидным действием *in vitro* на МБТ, у них нет перекрестной устойчивости с другими ПТП, но между фторхинолонами отмечается полная перекрестная устойчивость.
- ∅ Они эквивалентны по терапевтической эффективности изониазиду и рифампицину.

∅ В конце 20 века появились два производных рифампицина: рифабутин и рифапентин.

∅ Рифабутин столь же активен против МТБ, как и РИФ, хотя и менее изучен, но имеет следующие важные свойства: он в меньшей степени индуцирует микросомальную систему печени, чем рифампицин; снижает лекарственные взаимодействия (особенно с ингибиторами протеазы): он более активен, чем РИФ, в отношении *Mycobacterium avium intracellulare* и сохраняет свою активность против ТБ примерно в 30% случаев, несмотря на резистентность к РИФ.

Ø Рифапентин недавно был одобрен Управлением по лекарственным веществам и пищевым продуктам США (FDA - Food and Drug Administration) благодаря своим уникальным свойствам, таким, как: наибольшая длительность действия из всех рифампицинов и потому особое удобство при лечения в прерывистом режиме, активность против МТБ, не меньшая, чем у РИФ и рифабутина, но большая - против *M. avium intracellulare*.

Комбинированные препараты II и I
ряда, выпускаемые только в РФ
(Акрихин ХФХ ОАО)

∅ **Ломекомб** – (лемефлоксацин-200 мг + Н-135 мг + Z-370 мг + Е-325 мг + 10 мг + пиридоксина гидрохлорид-10 мг)

∅ **Протиокомб** – (лемефлоксацин-200мг + Рt-150 +Z-370 мг + Е-325 мг + пиридоксина гидрохлорид-10 мг)

Препараты дозируются по лемефлоксацину: суточная доза которого составляет 13,2 мг/кг массы тела (3-5 таб. в сутки)

При неадекватной химиотерапии (монохимиотерапии) лекарственная устойчивость МБТ развивается:

- ∅ к стрептомицину (S) – на 1-2 месяце
- ∅ к пиразинамиду (Z) – на 2-3 месяце;
- ∅ к фторхинолонам (Fq) – на 2-3 месяце;
- ∅ к изониазиду (H) – на 3-4 месяце;
- ∅ к этамбутолу (E) – на 3-4 месяце;
- ∅ к протионамиду (Pt) – на 3-4 месяце;
- ∅ к канамицину (K) – на 3-4 месяце;
- ∅ к рифампицину (R) – на 6-8 месяце;
- ∅ к ПАСК (Pas) – на 8-10 месяце;
- ∅ к циклосерину (Cs) – на 8-12 месяце.

Перекрестная устойчивость МБТ

∅ между канамицином и амикацином

∅ между изониазидом и
протионамидом

∅ между рифампицином и
рифабутином

∅ между всеми фторхинолонами

Стандартные режимы химиотерапии

(Приказ МЗ РФ № 109 от 23 марта 2003 г.)

Группа больных	Режим химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
I	2 HRZE/S	4 HR / 4 H3R3 6 HE
IIa	2 HRZES+1 HRZE	5 HRE / 5 H3R3E3
IIб	3 HRZE+K[A/Cap]+Fq [Pt]	По данными ЛЧ
III	2 HRZE / 2 H3R3Z3E3	4 HR / 4 H3R3 6 HE
IV	6 ZEPtCap/KFq 6 PtCapCsPasFq	12-18 E[Z]PtFq 12-18 CsPasFq

Проблемы устойчивости МБТ

- ∅ «— ... более чем у 50% впервые выявленных и ранее не леченных больных туберкулезом легких в мокроте выявляются лекарственно-устойчивые МБТ;
- ∅ — ... практически все 100% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких имеют МЛУ МБТ, при этом у более чем 1/3 пациентов МЛУ выявляется к сочетанию основных и резервных ПТП»

(В.Ю.Мишин, 2000)

Классификация лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ (ВОЗ, 1998)

- ∅ **Монорезистентные МБТ к 1 ПТП.**
- ∅ **Полирезистентные МБТ к 2 и более ПТП, но не к сочетанию: Н+R.**
- ∅ **Множественно лекарственно устойчивые (МЛУ) МБТ, по крайней мере, к сочетанию: Н+R.**

Классификация больных, выделяющих ЛУ МБТ

(В.Ю.Мишин, 2002)

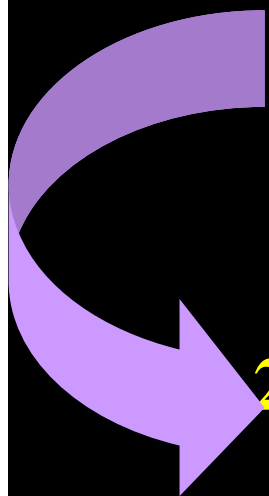
- Ø **монорезистентные МБТ;**
- Ø **полирезистентные МБТ;**
- Ø **МЛУ МБТ к сочетанию основных ПТП;**
- Ø **МЛУ МБТ к сочетанию основным и резервным ПТП.**

**Обширная лекарственная устойчивость МБТ
к противотуберкулезным препаратам
(«extensively drug-resistance - XDR)»**



ВОЗ, март 2006г

**Устойчивость МБТ к изониазиду (H),
рифампицину (R) и не менее 3 из 6 групп
противотуберкулезных препаратов
2-го ряда: аминогликозиды, полипептиды,
фторхинолоны, тиаамиды, циклосерин и
пара-аминосалициловой кислоты**

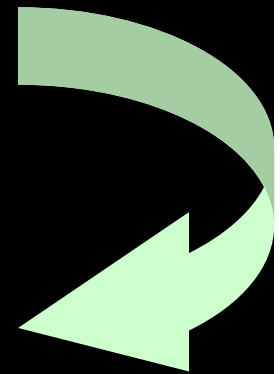
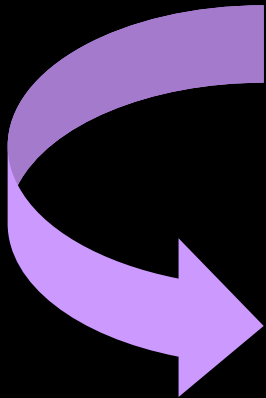


**Обширная лекарственная устойчивость МБТ
к противотуберкулезным препаратам
(«extensively drug-resistance - XDR»)**



ВОЗ, ноябрь 2006г

**Устойчивость МБТ к изониазиду (H),
рифампицину (R), фторхинолону и
одному из 3-х инъекционных
противотуберкулезных препаратов:
канамицину, амикацину и
капреомицину.**

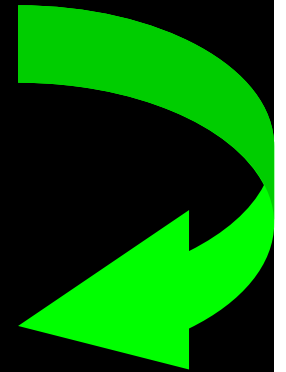
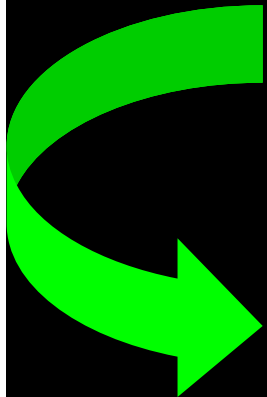


**Тотальная лекарственная устойчивость
МБТ к противотуберкулезным препаратам
(extremely drug-resistant - XXDR)**



ВОЗ, ноябрь 2006г

**Устойчивость МБТ ко всем
(основного и резервного ряда)
противотуберкулезным препаратам**



Клиническая классификация больных с МЛУ МБТ

(В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, 2000)

Ø1-я группа – больные, выделяющие
МЛУ МБТ к основным ПТП

Ø2-я группа – больные, выделяющие
МЛУ МБТ к сочетанию основных и
резервных ПТП

Тактика лечения больных 1-й группы

- Ø Гигиено- диетический режим
- Ø Химиотерапия резервными ПТП
- Ø Коллапсотерапия, хирургическое лечение, (резекционные вмешательства) и последующая ХТ, т.к. еще резерв имеется ПТП
- Ø Патогенетическое лечение

Режимы химиотерапии при МЛУ МБТ к основным ПТП

*Лекарственная
устойчивость*

*Режим
химиотерапии*

~~Ø~~ HRS

~~Ø~~ Z+E+Cap(K)+Pt+Fq

~~Ø~~ HRSE

~~Ø~~ Z+Cap(K)+Pt+Fq+Cs

~~Ø~~ HRSEZ

~~Ø~~ Cap(K)+Pt+Fq+Cs+Pas

Тактика лечения больных 2-й группы

Ø Гигиено- диетический режим

Ø По возможности химиотерапия

Ø Коллапсотерапия

Ø Хирургическое лечение

(коллапсохирургические вмешательства – торакопластика, экстраплевральный пневмолиз, местное лечение каверн), т.к. резерва ПТП нет

Ø Патогенетическое лечение

Режимы химиотерапии больных при МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП

*Лекарственная
устойчивость*

~~Ø~~ HRZESK

~~Ø~~ HRZESKPt

~~Ø~~ HRZESKCapPt

~~Ø~~ HRZESKCapPtFq

~~Ø~~ HRZESKCapPtFqCs

~~Ø~~ HRZESKCapPtFqCsPas

*Режим
химиотерапии*

~~Ø~~ Cap+Pt+Fq+Cs+Pas

~~Ø~~ Cap+Fq+Cs+Pas+?

~~Ø~~ Fq+Cs+Pas+?+?

~~Ø~~ Cs+Pas+?+?+?

~~Ø~~ Pas+?+?+?+?

~~Ø~~ ?+?+?+?+?

***ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ
ПРЕПАРАТЫ***

Противосифилитические препараты -

химиотерапевтические препараты, применяемые для специфической терапии сифилиса.

- ∅ В качестве противосифилитических препаратов используются некоторые антибиотики и препараты висмута, обладающие угнетающим действием на возбудителя сифилиса — бледную трепонему.**

Противосифилитические препараты

- ∅ Из числа антибиотиков включают препараты бензилпенициллина (натриевую, калиевую и прокаиновую соли бензилпенициллина, бициллин-1 и бициллин-5), эритромицин, тетрациклин, доксициклин, азитромицин, цефтриаксон.
- ∅ Из препаратов висмута — бийохинол и бисмоверол.

Противосифилитические препараты

Основные антибиотики для лечения сифилиса:

- Ø **препараты бензилпенициллина** (бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина прокаин, бицилин 1, 3, 5)
- Ø **они используются в качестве основных противосифилитических средств при всех стадиях сифилиса.**

Противосифилитические препараты

Резервные антибиотики для лечения сифилиса:

- ∅ Тетрациклины (доксциклин)
- ∅ Цефалоспорины (цефтриаксон)
- ∅ Макролиды (азитромицин, эритромицин)

Они обладают трепонецидной активностью, в качестве противосифилитических препаратов обычно назначают в случае непереносимости препаратов бензилпенициллина.

Противосифилитические препараты

- Ø Основным критерием противосифилитической активности являются сроки исчезновения бледных трепонем с поверхности сифилидов после начала лечения.
- Ø В соответствии с этим критерием наиболее высокой противосифилитической активностью обладают препараты бензилпенициллина, т.к. при применении бициллинов бледные трепонемы исчезают с поверхности сифилидов через 5-8 ч, а при использовании солей бензилпенициллина бледные трепонемы исчезают через 10 ч от начала лечения.
- Ø Менее активными являются препараты висмута (при применении бийохинола бледные трепонемы исчезают с поверхности сифилидов через 90 ч

Противосифилитические препараты

Ø Препараты висмута — бийохинол (8% взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле) и бисмоверол (7,5% взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персиковом масле) — применяют в сочетании с антибиотиками при поздних стадиях сифилиса.

Препараты висмута

Спектр активности – узкий.

∅ Влияют, в основном, на трепонемы, обладают трепонемостатическим действием.

Механизм действия

∅ связан с ингибированием ферментов, содержащих сульфгидрильные группы.

∅ Уступают по активности препаратам бензилпенициллина.

Препараты висмута

Побочное действие

- Ø болезненность в месте введения;
- Ø сероватая (висмутовая) кайма по краю десен при недостаточном уходе за полостью рта.
- Ø отмечаются гингивиты и стоматиты, колиты, диарея, дерматит;
- Ø висмутовые нефропатии и полиневриты, поражения печени требующие перерыва в лечении.

Препараты висмута

Показания

∅ Лечение всех стадий сифилиса

Препараты висмута

Противопоказания

- Ø при пародонтозе, стоматите,
- Ø нефрозах и нефритах,
- Ø гепатитах,
- Ø геморрагических диатезах,
- Ø сахарном диабете,
- Ø декомпенсации сердечной деятельности,
- Ø туберкулезе,
- Ø беременности.

Бийохинол (Biiochinolium)

Способы применения и дозы

∅ вводят глубоко внутримышечно двухмоментным способом через толстую длинную иглу взрослым по 2 мл через день (из расчета 1 мл в день). Курсовая доза 40—50 мл.

Бисмоверол (Bismoverolum)

Способы применения и дозы

∅ вводят внутримышечно тем же способом, что и бийохинол, взрослым по 1,5 мл 2 раза в неделю. (16—20 мл на курс).

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ СВЕЖИМ СИФИЛИСОМ

а) Методики для стационарного лечения:

- ∅ 1. МЕТОДИКА №1. Лечение проводится водорастворимым пенициллином, вводимым внутримышечно по 400 000 ЕД через 3 часа в течение 14 дней, суммарная доза антибиотика - 44,8 млн. ЕД. Методика показана больным первичным серонегативным сифилисом.
- ∅ При первичном серонегативном и вторичном свежем сифилисе лечение 16 дней, на 16-ый день через 3 часа после окончания пенициллинотерапии однократно вводят бициллин-3 в дозе 4 800 000 ЕД (по 2 400 000 ЕД внутримышечно двухмоментно в каждую ягодицу) или бициллин-5 в дозе 3 000 000 ЕД с назначением за 30 минут до инъекции 1 таблетки антигистаминного препарата.
- ∅ 2. МЕТОДИКА №2. Новокаиновая соль бензилпенициллина вводится внутримышечно по 600 000 ЕД 2 раза в сутки на протяжении 16 дней. Курсовая доза антибиотика составляет 19 200 000 ЕД.

б) Методика для стационарно-амбулаторного лечения.

- ∅ Первые 7 дней лечения больных первичным и вторичным свежим сифилисом проводится в стационаре водорастворимым пенициллином по 500 000 ЕД 8 раз в сутки, а затем продолжается амбулаторно бициллином-3 по 2 400 000 ЕД или бициллином-5 по 1 500 000 два раза в неделю (первая инъекция бициллинов производится в стационаре через 3 часа после последней инъекции пенициллина). Всего больные первичным сифилисом получают 4 инъекции бициллина, первичным серопозитивным - 6, вторичным свежим - 8 инъекций.
- ∅ в) Методика амбулаторного лечения. Лечение проводится одним из дюранных препаратов пенициллина - 1, -3, -5. Разовая доза бициллина-1 составляет 1 200 000 ЕД, бициллина-3 - 2 400 000 ЕД, бициллина-5 - 1 500 000 ЕД. Первая инъекция производится в неполной дозе - 300 000 ЕД, вторая инъекция производится на вторые сутки лечения в полной разовой дозе, последующие инъекции производятся внутримышечно 2 раза в неделю. Число инъекций в полной дозе: сифилис первичный серонегативный - 7, первичный серопозитивный - 8, вторичный вторичный свежий сифилис - 10. Предпочтительнее лечение начать в дневном стационаре водорастворимым пенициллином в дозе 100 000 ЕД, через 3 часа внутримышечно вводится 600 000 ЕД бициллина-3, например, а со второго дня лечения проводится бициллином в полной дозе с указанным выше числом инъекций.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ РЕЦЕДИВНЫМ И СКРЫТЫМ РАННИМ СИФИЛИСОМ

а) Методики для стационарного лечения.

- ❌ 1. МЕТОДИКА №1. Лечение начинают с водорастворимого пенициллина, вводимого внутримышечно по 400 000 ЕД 8 раз в сутки в течение 28 дней. Начиная с третьего дня пенициллинотерапии назначают по 2 мл через день до суммарной дозы 45-50 мл или по 1,5 мл 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 16-20 мл (препараты висмута вводятся в подогретом виде внутримышечно, двухмоментно, курс лечения ими заканчивается амбулаторно).
- ❌ 2. МЕТОДИКА №2. Лечение проводится новокаиновой солью пенициллина, по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 28 дней.
- ❌ 3. МЕТОДИКА №3. Водорастворимый пенициллин (натриевую соль) применяют в разовой дозе 1000 000 ЕД (пенициллин разводят в 2 мл физиологического раствора или дистиллированной воды) 6 раз в течение 28 дней (курсовая доза 168 000 ЕД).

б) Методика для стационарно-амбулаторного лечения.

- ❌ Лечение начинают в стационаре водорастворимым пенициллином (натриевой солью) внутримышечно в разовой дозе 1 000 000 ЕД (пенициллин разводят в 2 мл физиологического раствора или дистиллированной воды) 6 раз в сутки в течение 14 дней. В дальнейшем лечение продолжают амбулаторно бициллином-3 по 2 400 000 ЕД или бициллином-5 по 1 500 000 ЕД 2 раза в неделю, всего 10 инъекций (первая инъекция бициллина производится в стационаре через 3 часа после последней инъекции пенициллина).
- ❌ в) Методика амбулаторного лечения. Лечение проводится одним из дюрантных препаратов пенициллина - бициллином-1, -3, -5. Разовая доза бициллина-1 составляет 1 200 000 ЕД бициллина-3 -2 400 000 ЕД, бициллина-5 -1 500 000 ЕД. Первая инъекция производится в неполной дозе - 300 000 ЕД, вторая инъекция производится на вторые сутки лечения в полной разовой дозе, последующие инъекции производятся внутримышечно 2 раза в неделю, всего 15 инъекций. Предпочтительнее лечение начать в дневном стационаре водорастворимым пенициллином в дозе 100 000 ЕД, через 3 часа - 300 000 ЕД на фоне антигистаминных средств, после чего через 3 часа внутримышечно вводится 600 000 ЕД бициллина-3, например, а со второго дня лечение проводится бициллином в полной дозе с указанным выше числом инъекций.

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ И ПРЕВЕНТАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ

- ❌ При выявлении у беременных первичного или вторичного свежего сифилиса специфическое лечение проводится пенициллином по 400 000 ЕД через 3 часа в течение 14 дней, при выявлении вторичного рецидивного или раннего скрытого сифилиса - в тех разовых или суточных дозах в течение 28 дней. При установлении скрытого позднего сифилиса проводится лечение тремя курсами пенициллина по 67 200 000 ЕД на курс, в разовых дозах по 400 000 ЕД через 3 часа, с интервалом между курсами 7-10 дней.
- ❌ Профилактическое лечение беременных проводится по одной из следующих методик:
- ❌ МЕТОДИКА №1. Водорастворимый пенициллин вводится по 400 000 ЕД 8 раз в сутки в течение 14 дней. Курсовая доза 44800000 ЕД.
- ❌ МЕТОДИКА №2. Лечение проводится одним из дюрантных препаратов пенициллина - бициллином-1, - 3, или -5 в дозе 1200000 ЕД (2400000 ЕД и 1 500 000 ЕД соответственно) 2 раза в неделю, всего 8 инъекций.
- ❌ Предпочтение должно быть отдано лечению по методике №1, проводимому в условиях стационара. Растворимый пенициллин обеспечивает более высокую концентрацию антибиотика в организме матери и в тканях плода.
- ❌ При невозможности госпитализировать беременную следует воспользоваться методикой №2, более длительной по времени.
- ❌ При лечении беременных с непереносимостью препаратов пенициллинового ряда нецелесообразно применять эритромицин, так как, оказывая хороший клинический эффект у матери, он недостаточно проникает через плаценту и не предупреждает возникновения врожденного сифилиса у ребенка. Препараты тетрациклинового ряда предупреждают врожденный сифилис, но откладываются в костной ткани и зубах плода.
- ❌ Поэтому целесообразно использовать у беременных ЦЕФТРИАКСОН, на протяжении 14 или 28 дней в зависимости от стадии заболевания.

Лепра

∅ Лепра – одно из древнейших заболеваний, известных человечеству. Не только упоминания о нем, но даже совершенно конкретные медицинские и правовые предписания, относящиеся к больному лепрой (клинические проявления, диагностика, профилактика – изгнание из общин, строгая изоляция, лишение прав на наследство, расторжение браков и т.п.), встречаются в письменных памятниках человечества, относящихся к XV – X вв. до н.э. (индийские Веды, законы Ману, древнекитайские медицинские трактаты, древнеегипетские папирусы, Ветхий Завет Библии).

Лепра

∅ Лепра (Lepra), син: Болезнь Хансена, хансеноз, хансениаз, устаревшие названия – проказа, elephantiasis graecorum, lepra arabum, lepra orientalis, финикийская болезнь, satyriasis, скорбная болезнь, крымка, ленивая смерть, болезнь Святого Лазаря и др. – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями лепры, характеризующееся гранулематозными поражениями кожи, слизистых верхних дыхательных путей и периферической нервной системы, а при несвоевременной диагностике – вовлечением в процесс костно-мышечного аппарата, органа зрения и внутренних органов.



Лепроматозный тип лепры (случай поздней диагностики). Множественные дермальные и гиподермальные лепромы на фоне диффузной инфильтрации кожи

Лепра

- ∅ Возбудитель лепры – *Mycobacterium leprae*, открытый норвежским врачом А. Хансеном в 1873 г. (описан в 1874 г.), представляет собой грамположительные, кислото- и спиртоустойчивые палочки длиной 2-7 мкм, диаметром 0,2-0,5 мкм, окрашивающиеся по методу Циль-Нильсена в красный цвет.
- ∅ По форме, размерам, тинкториальным свойствам и способу размножения (поперечным делением) *M. leprae* близки к возбудителю туберкулеза.
- ∅ Однако в отличие от последнего их до сих пор не удалось культивировать *in vitro* на лабораторных питательных средах, включая и культуры клеток.
- ∅ *M. leprae* – облигатные внутриклеточные паразиты клеток системы мононуклеарных фагоцитов, отличаются необычно длительным для бактерий циклом размножения – время их генерации, т. е. одного деления в тканях экспериментально зараженных животных составляет 12-13 суток.
- ∅ Известно также, что при определенных условиях *M. leprae* способны длительно (годами) сохранять жизнеспособность вне организма-хозяина.
- ∅ Антигены *M. leprae* отличаются низкой иммуногенностью.

Лепра

- ∅ В настоящее время пересматривается вопрос об источнике инфекции.
- ∅ Если ранее единственным резервуаром *M. leprae* считался больной человек, то уже в решениях XV Международного конгресса по лепре (Пекин, 1998) было констатировано, что "неправильно утверждать, что только человек является источником *M. leprae*".
- ∅ Идентичные или близкие к *M. leprae* микроорганизмы обнаружены в дикой природе – в организме броненосцев, некоторых видов обезьян, а также в почве, водоемах, мхах, известна "рыбная" теория распространения лепры, в литературе описывались "лепра буйволов", "лепра кошек", "лепра крыс". Внимание исследователей привлекает возможная роль в распространении лепры различных насекомых, особенно кровососущих.
- ∅ Основным путем передачи лепрозной инфекции считается воздушно-капельный, но признается возможность заражения и через кожу (при нарушении ее целостности). Обычно для заражения требуется длительное семейное сожительство ("болезнь семейного обихода") при наличии повышенной иммуногенетической восприимчивости.
- ∅ Случаев профессионального заболевания среди персонала противолепрозных учреждений за последние 40 лет в России не было.

Лепра

- ∅ Для лепры характерны чрезвычайно длительный, лишенный четко определенных сроков (в среднем от 3 до 7 лет, а иногда – до 20 лет и более) инкубационный период.
- ∅ Ранние клинические проявления лепры чрезвычайно **многообразны**: изменения окраски кожного покрова, одиночные или множественные пятнистые высыпания, варьирующие по локализации, форме, размерам и окраске (эритематозные, гипопигментные, гиперпигментные), ограниченные или разлитые инфильтраты кожи, бугорки, узлы, папулы, ринит и высыпания на слизистых, реже – лепрозный пемфигус, выпадение бровей и ресниц (мадароз), амиотрофии, парезы периферических нервов, нарушения поверхностных видов чувствительности, трофические расстройства кожи, вплоть до образования трофических язв.
- ∅ Нередко на ранних стадиях отмечаются также признаки периферической вегетативной недостаточности и симптомы рефлекторно-сосудистых расстройств (мраморность кожи, цианоз, пастозность кистей и стоп, нарушения пото- и салоотделения).

Лепра

По современной классификации (классификация Ридли-Джоплинга, 1966) выделяют следующие клинические формы лепры:

- ∅ ТТп – полярный туберкулоидный тип лепры;
- ∅ ТТс – субполярная туберкулоидная форма;
- ∅ ПТ – погранично-туберкулоидная форма;
- ∅ ПП – пограничная форма;
- ∅ ПЛ – погранично-лепроматозная форма;
- ∅ ЛЛс – субполярная лепроматозная форма;
- ∅ ЛЛп – полярный лепроматозный тип лепры;
- ∅ Н – недифференцированная форма лепры.



Туберкулоидный тип лепры. Крупные сливающиеся бляшки с мелкопапулезными четко очерченными краями

Лепра

- ∅ Первое сообщение об успешном лечении лепры препаратом "Промин" из группы сульфонов появилось в 1943 г. (G.H.Faget с соавт.).
- ∅ В Советском Союзе сульфоны начали внедряться с 1952 г. С этого времени началась новая сульфоновая "эра" в деле борьбы с лепрой, и лепра перестала быть неизлечимым заболеванием.
- ∅ В настоящее время основным противолепрозным препаратом является дапсон (Dapsone, син: 4,4-диаминодифенилсульфон или ДДС), который назначается в комбинации с рифампицином и лампреном.
- ∅ Даже при поздней диагностике заболевания такое лечение позволяет достичь поразительных результатов. Эта терапия позволила широко применять амбулаторные методы лечения больных лепрой.

Диаминодифенилсульфон (дапсон)

Фармакологическое действие

- ∅ Является антагонистом ПАБК и нарушает синтез фолатов в микробных клетках.
- ∅ Оказывает антибактериальное (бактериостатическое) действие в отношении микобактерий лепры (противолепрозное действие) и туберкулеза.
- ∅ Подавляет развитие герпетиформного дерматита предположительно вследствие способности ингибировать ферменты или проявлять окисляющие свойства, либо в результате иммуотропного (иммуносупрессивного) эффекта.

Диаминодифенилсульфон (дапсон)

- ∅ Медленно всасывается из ЖКТ (период полувсасывания — 1,1 ч), оптимальной для всасывания является кислая среда.
- ∅ Биодоступность составляет 70–80 % (у больных с тяжелой формой лепры может быть ниже).
- ∅ Связывание с белками — 70–90%, основного метаболита моноацетилдапсона — 99%.
- ∅ Хорошо распределяется во всех жидкостях организма, обнаруживается также в печени, мышцах, почках и коже. Концентрация в слюне соответствует концентрации в плазме крови.
- ∅ Под действием N-ацетилтрансферазы метаболизируется в печени до моноацетилдапсона, который деацетируется до дапсона (равновесие достигается через несколько часов).
- ∅ Выводится с мочой (70–85%) в неизмененном виде путем активной канальцевой секреции (5–15%) и в виде водорастворимых метаболитов и с желчью (подвергается энтерогепатической циркуляции и может сохраняться в плазме в течение нескольких недель после отмены).
- ∅ Экскретируется медленно, поэтому постоянный уровень в крови достигается при приеме обычной дозы.

Диаминодифенилсульфон (дапсон)

Применение.

- ∅ Лепра (болезнь Гансена), герпетиформный дерматит Дюринга, туберкулез.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность, в т.ч. к сульфамидам, нарушение функции печени, тяжелая анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или метгемоглобинредуктазы (возможно развитие гемолитической анемии).

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь.* При лепре (в комбинации с одним или несколькими другими противолепрозными препаратами для снижения вторичной резистентности к дапсону) назначают циклами по 4–5 нед с однодневным перерывом каждые 6 дней. В течение цикла первые 2 нед — по 50 мг 2 раза в сутки, в следующие 3 нед — по 100 мг 2 раза в сутки. Затем следует перерыв 2 нед, после чего проводят второй цикл по той же схеме. Курс лечения — 4 цикла.
- ∅ Детям — 1,4 мг/кг 1 раз в сутки.

Диаминодифенилсульфон (дапсон)

Побочные действия.

- ∅ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* дозозависимый гемолиз с понижением уровня гемоглобина и повышением числа ретикулоцитов (у всех больных), гемолитическая анемия (боль в спине, ногах, области желудка, потеря аппетита, бледность кожных покровов, необычная усталость или слабость, повышение температуры тела), метгемоглобинемия (цианоз ногтей пальцев рук, губ или кожи, затрудненное дыхание и др.), патологические изменения крови (повышенная температура тела, боль в горле, необычные кровотечения и кровоизлияния и др.), в т.ч. агранулоцитоз и гипопластическая анемия с летальным исходом, сердцебиение, кардиалгия.
- ∅ *Со стороны кожных покровов:* эксфолиативный дерматит (зуд, сухость, покраснение или шелушение кожи, выпадение волос), токсическая эритема, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, узелковая эритема, коре- и скарлатиноподобная реакции.
- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* нарушения психики, в т.ч. изменение настроения, периферический неврит (ощущение онемения, покалывания, жжения, боль или слабость в руках и ногах), нейротоксичность (головная боль, бессонница, нервозность).
- ∅ *Аллергические реакции:* кожная сыпь, «сульфоновый синдром» (повышение температуры тела, недомогание, эксфолиативный дерматит, желтуха, лимфаденопатия, метгемоглобинемия, анемия), обычно развивается после 6–8 нед терапии.
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* поражение печени (желтушность склер или кожи), анорексия, тошнота, рвота.