

**ПРЕПАРАТЫ ОАО «КРАСФАРМА»  
В СОВРЕМЕННЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ  
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПОСОБИЕ  
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

Москва-Красноярск, 2015

**Настоящее пособие составлено и издано  
по инициативе фармацевтической компании  
ОАО «Красфарма»**

Все права защищены. Никакая часть этого пособия не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения ОАО «Красфарма».

© ОАО «Красфарма», 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ.....	6
Общие положения.....	6
ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (МЛУ-ТБ) .....	10
ДИАГНОСТИКА МЛУ-ТБ.....	12
ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ-ТБ .....	13
РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ-ТБ.....	14
<b>ПРЕПАРАТЫ ОАО «КРАСФАРМА» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА .....</b>	<b>18</b>
РИФАМПИЦИН.....	19
АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА .....	27
КАПРЕОМИЦИН.....	31
АМИКАЦИН .....	37
КАНАМИЦИН .....	42
ФТОРХИНОЛОНЫ.....	45
Левифлоксацин.....	46
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТАБЛИЦЫ.....	52
Используемая литература:.....	55

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АУС – площадь под фармакокинетической кривой  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты  
КОЕ – колониеобразующие единицы  
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение  
ЛС – лекарственные средства  
ЛП – лекарственный препарат  
КТ – компьютерная томография  
ЛУ – лекарственная устойчивость  
ЛЧ – лекарственная чувствительность  
МБК – минимальная бактерицидная концентрация  
МПК – минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация  
МБТ – микобактерия туберкулеза  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость  
МЛУ-ТБ – туберкулез, вызванный микобактериями со множественной устойчивостью  
НР – нежелательные реакции  
ПТП – противотуберкулезные препараты  
ПЭ – побочные эффекты  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита  
Ст<sub>max</sub> – максимальная концентрация  
T<sub>1/2</sub> – период полувыведения  
ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность  
ЦНС – центральная нервная система  
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость  
ШЛУ-ТБ – туберкулез, вызванный микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью

## ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз занимает второе место среди инфекционных заболеваний по частоте смертельных исходов, уступая только СПИДу. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только в 2011 г. заболели туберкулёзом 8,7 млн. человек, а умерло 1,4 млн. Российская Федерация включена в список из 22 страны с высоким бременем туберкулеза, где отмечается 80% всех предполагаемых новых случаев туберкулеза в мире. На долю РФ приходится 1,7% от общего числа заболевших [11, 80]. Значение показателя заболеваемости туберкулёзом к началу второй декады XXI века достигло 73 на 100 тыс. населения, было выявлено 104 320 больных туберкулёзом. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ остается напряженной, несмотря на некоторое снижение значений отдельных эпидемиологических показателей с 2009 г. по 2013 г. В основе проблемы – рост числа больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза.

Согласно глобальным данным, эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулёзом легких с бактериовыделением – 87%. В РФ показатели эффективности лечения больных туберкулёзом в недостаточно высоки и составляли в 2009 г. – 55,8%, а в 2010 г. – 53,5%. Еще ниже показатели эф-

фективности лечения пациентов с рецидивом заболевания – 40,7% в 2009 г. и 37% в 2010 г. [11].

Особое значение в лечении больных туберкулёзом приобретает качество применяемых противотуберкулезных химиопрепаратов. Сегодня международные фармацевтические нормы и стандарты (Good Manufacturing Practice – GMP) приобретают гораздо более важное значение, чем раньше, поскольку они выступают в качестве глобальных инструментов, призванных обеспечить безопасность и качество лекарственных средств. По оценкам ВОЗ, почти полмиллиона случаев заболевания туберкулёзом, вызванного *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ, возникает ежегодно во всем мире в результате несоответствующего применения режимов лечения, дефицита или низкого качества противотуберкулезных препаратов, что способствует дальнейшей селекции и передачи лекарственно-устойчивых штаммов. Наиболее высокий уровень распространенности туберкулёза, вызванного микобактериями со множественной устойчивостью (МЛУ-ТБ) наблюдается среди ранее леченых случаев заболеваний туберкулёзом – 61,6% [2, 54]. Очевидно, это наиболее уязвимая категории больных, для которых проблемы с качеством лекарств проявляются особенно остро. Возникает своего рода за-

мкнутый круг: наличие и применение некондиционных, поддельных, ложно маркированных, фальсифицированных, контрафактных противотуберкулезных препаратов, являющееся серьезной проблемой здравоохранения, поддерживает постоянную селекцию и распространение МЛУ-ТБ. Следовательно, в странах, где отсутствуют или ослаблены меры регуляторного надзора, контроля за оборотом лекарств (что имеет место примерно в 30% стран мира), где цены на лекарства высоки, а логистика поставок медикаментов должным образом не работает, высоки как заболеваемость туберкулезом, так и распространение МЛУ-ТБ. Для примера, в Индии и Китае наибольшее (в абсолютных значениях) число больных с МЛУ-ТБ, которые составляют почти половину от всех заболевших в мире.

## ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

### Общие положения

Химиотерапия туберкулеза – это этиотропная (специфическая) терапия больных с применением оптимальной комбинации противотуберкулезных химиопрепаратов (ППП), которая направлена на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или подавление ее размно-

жения (бактериостатический эффект).

Лечение больного туберкулезом обязательно должно быть комплексным, индивидуальным, построенным на основе принципов доказательной медицины и проводится длительно, до получения максимально положительного результата, в том числе до полного клинического излечения, если имеется в виду группа впервые выявленных больных [3, 24].

Уничтожение или подавление размножения *Mycobacterium tuberculosis*, достигаемые в ходе химиотерапии, во-первых, обеспечивают надлежащую клиническую эффективность – ликвидацию симптомов заболевания, рассасывание воспалительных инфильтратов в пораженных органах и тканях, морфологическое и функциональное восстановление поврежденных структур, во-вторых, препятствует персистенции возбудителя и селекции устойчивых штаммов.

Выделяют следующие факторы, влияющие на эффективности химиотерапии:

- длительность использования противотуберкулезных химиопрепаратов;
- уровень первичной и вторичной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе выявление штаммов с МЛУ;
- неадекватность режимов химиотерапии в условиях высокого

риска заражения *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ;

- распространенные и деструктивные формы туберкулеза легких;
- осложнения и сопутствующие заболевания [4].

Стандарты лечения больных с туберкулезом в Российской Федерации изложены в Приказе Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 (ред. от 29.10.2009) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (вместе с «Инструкцией по централизованному контролю за диспансерным наблюдением больных туберкулезом», «Инструкцией по применению клинической классификации туберкулеза», «Инструкцией по применению МКБ-10 для статистического учета туберкулеза», «Инструкцией по применению туберкулиновых проб», «Инструкцией по вакцинации и ревакцинации против туберкулеза вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М», «Инструкцией по химиотерапии больных туберкулезом», «Инструкцией по организации диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных учреждений», «Положением об организации деятельности дневного стационара в противотуберкулезных учреждениях», «Инструкцией по организации деятельности бактериологических

лабораторий противотуберкулезных учреждений», «Инструкцией по унифицированным методам микроскопических исследований для выявления кислотоустойчивых микобактерий в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», «Инструкцией по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза», «Рекомендациями по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза», «Положением об организации деятельности консультативно-диагностических и реабилитационных центров для детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции»).

Согласно ч. II и ч. III Приложения N 6 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 N 109 (ИНСТРУКЦИЯ ПО ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ), применяются следующие ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ:

1. Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в применении лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект).

2. Химиотерапия должна быть начата в возможно ранние сроки

после установления/подтверждения диагноза в противотуберкулезном учреждении и быть комбинированной (полихимиотерапия). Несколько противотуберкулезных препаратов применяют одновременно в течение достаточно длительного времени.

3. Курс химиотерапии состоит из двух фаз с разными задачами.

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

Фаза продолжения терапии направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей больного.

4. Противотуберкулезные препараты подразделяют на основные и резервные:

4.1. Основные препараты: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их назначают в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм.

4.2. Резервные препараты: протионамид (этионамид), канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, рифабутин, ПАСК, фторхинолоны.

Резервные препараты применяют под наблюдением противотуберкулезного учреждения, в котором осуществляется централизованный контроль качества микробиологической диагностики и лечения туберкулеза.

5. Режим химиотерапии – комбинация противотуберкулезных препаратов, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения – определяют в зависимости от группы, к которой относится больной туберкулезом.

Общеприняты следующие стандартные режимы химиотерапии (таблица 1).

**Таблица 1.** Стандартные режимы химиотерапии (согласно «Инструкции по химиотерапии больных туберкулезом»)

Режим	Фаза курса химиотерапии	
	интенсивная	продолжения
<b>I</b>	2HRZE/S	4 <4> HR <1>/4H3R3 <1> 6HR <2>/6H3R3 <2> 6HR <2>/6H3R3 <2> 6HE 6HZE <3>/6H3Z3E3 <3>
<b>IIa</b>	2HRZES + 1HRZE	5HRE/5H3R3E3 6HRE <3>/6H3R3E3 <3>
<b>IIб</b>	3HRZE[Pt][Cap]/[K][Fq]	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий
<b>III</b>	2HRZE 2HRZ/E/S <3>	4HR/4H3R3 6HE
<b>IV</b>	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность   [ZEPtCap/KFq]   [Rb][Cs][PAS] Длительность фазы не менее 6 мес.	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность [EPtFq] [Rb][Cs][PAS] Длительность фазы не менее 12 мес.

<1> При туберкулезе органов дыхания.

<2> При внелегочном туберкулезе, при туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.

<3> При туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.

<4> Продолжительность курса химиотерапии в месяцах.

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиазинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Rb – рифабутин, K – канамицин/амикацин, Pt – протионамид, Cap – капреомин, Fq – препараты из группы фторхинолонов, Cs – циклосерин, PAS – ПАСК.

Четвертый (IV) режим химиотерапии назначают больным с туберкулезом, вызванным микобактериями со множественной устойчивостью – МЛУ-ТБ, у которых были выделены микобактерии, устойчивые к изониазиду и рифампицину одновременно. Подавляющее большинство таких

пациентов составляют больные казеозной пневмонией, фиброзно-кавернозным, хроническим диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких, с наличием деструктивных изменений. Сравнительно небольшую часть составляют больные с цирротическим туберкулезом.

## **ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (МЛУ-ТБ)**

Туберкулез – излечимая болезнь, но ситуация осложняется тем, что *Mycobacterium tuberculosis* все чаще приобретает устойчивость к применяющимся антибактериальным препаратам, которая во многом определяет распространение, клиническое течение и прогноз исходов заболевания. По оценке ВОЗ, около 50 млн. человек на Земле инфицированы мультирезистентными штаммами микобактерий; это число можно сопоставить с общей распространенностью туберкулеза – 1,7-2 млрд. человек.

Важным аспектом является значительная эпидемиологическая опасность, которую представляют для окружающих больные, выделяющие штаммы микобактерии туберкулеза, имеющие множественную лекарственную устойчивость.

Развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза обусловлена хромосомными мутациями в независимых генах *Mycobacterium tuberculosis*. МЛУ, как результат спонтанных (природных) мутаций, практически невозможна ввиду отсутствия единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к

различным препаратам, генетически не связаны.

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2014) названы следующие причины возникновения МЛУ-ТБ:

- поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости возбудителя,
- неадекватное или незавершенное предыдущее лечение,
- использование некачественных противотуберкулезных препаратов.

Селективный отбор резистентных штаммов обусловлен неадекватным воздействием противотуберкулезных препаратов на популяцию микобактерий. Происходит это следующим образом: неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии, в том числе некачественными препаратами, приводит к тому, что лекарственно устойчивый мутант, встречающийся в популяции микобактерий, становится доминирующим у пациента, страдающего туберкулезом.

Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

По определению ВОЗ, к микобактериям туберкулеза с МЛУ относят возбудителей туберкулеза, устойчивых, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину. Для клинической практики была разработана классификация, согласно которой, больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с МЛУ, разделяют на две группы [2, 4]:

- больные с МЛУ микобактерии туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам;
- больные с МЛУ микобактерии туберкулеза к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов.

Больные, относящиеся к 1 группе, имеют более благоприятный прогноз, потому что у них можно применять комбинации резервных противотуберкулезных препаратов в соответствии с режимом IV химиотерапии. Больные, относящиеся ко 2 группе, имеют неблагоприятный прогноз, и их лечение вызывает определенные трудности, так как полного набора резервных противотуберкулезных препаратов у них нет.

Помимо туберкулеза, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной устойчивостью (МЛУ-ТБ), сегодня принято выделять форму ШЛУ-ТБ, или туберкулез, вызванный микобактериями, имеющими широкую лекарственную устойчивость

(ШЛУ). ШЛУ – это вид МЛУ, сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Устойчивость к рифампицину, первичная или приобретенная, значительно повышает вероятность обострений и рецидивов, а резистентность к рифампицину и изониазиду является прогностическим признаком неэффективности лечения, поэтому комбинированная устойчивость к этим двум препаратам расценивается как мультирезистентность микобактерий туберкулеза. Эффективность лечения этой категории больных значительно ниже, чем пациентов, выделяющих лекарственно-чувствительные штаммы микобактерии туберкулеза. Эпидемиологическое значение туберкулеза с лекарственной устойчивостью, особенно с мультирезистентностью, заключается, прежде всего, в том, что больные представляют собой наиболее опасный источник туберкулезной инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности от туберкулеза.

Важно, что для России характерна высокая частота встречаемости МЛУ-ТБ. Так, в рамках одного из недавних проспективных крупномасштабных исследований были изу-

чены штаммы микобактерией, которые выделены у 2348 пациентов с туберкулёзом, проживающих в одном из крупных промышленных городов средней полосы России. Исследователи выяснили, что 2/3 протестированных штаммов (87%) относились к «пекинскому» генотипу, для которого характерен комплекс мутаций, обуславливающий устойчивость, а также компенсаторные мутации, которые обеспечивают невосприимчивость бактерий к изониазиду и рифампицину и позволяют им успешно размножаться. Поэтому, почти у половины микобактерий (48%) отмечалась резистентность к двум противотуберкулёзным препаратам первой линии. У 16% *M. tuberculosis* была отмечена множественная лекарственная устойчивость (extensively drug-resistant – XDR), т.е. микобактерии были резистентны к изониазиду, рифампицину, и, по меньшей мере, к 1 из антибактериальных препаратов широкого спектра действия, в том числе фторхинолонам, и 1 инъекционному противотуберкулёзному антибиотику, т.е. к препаратам второй линии в лечении туберкулёза [24].

По данным другого исследования, лекарственная устойчивость микобактерий при диссеминированном туберкулезе легких выявляется у 33,2% больных. Устойчивость к стрептомицину наблюдается у 85,5%) больных, к рифампицину – у

56,5%, к канамицину – у 31,9%), изониазиду и этамбутолу – у 24,6%. У 30,7%) больных милиарным туберкулезом отмечается лекарственная резистентность, из них у всех больных к стрептомицину, у половины – к изониазиду, у 1/4 – к рифампицину. Множественная лекарственная устойчивость выявляется у 18,8% больных диссеминированным и 25% больных милиарным туберкулезом [70].

Приведенные данные указывают на чрезвычайную актуальность наличия в специализированных стационарах и – при необходимости – скорейшего применения препаратов, преодолевающих резистентность микобактерий и обеспечивающих своевременную, доступную и эффективную терапию МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Тем более, что было доказано: основным фактором риска развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является неэффективное лечение, особенно прерванное и незаконченное.

## ДИАГНОСТИКА МЛУ-ТБ

Так как МЛУ-ТБ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания, диагностический поиск начинается с оценки анамнеза и динамики течения заболевания. Существуют следующие группы риска МЛУ-ТБ:

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ-ТБ;

– больные туберкулезом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза;

– больные с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;

– больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии;

– дети с остро прогрессирующими формами туберкулеза из контакта с больными, ранее получавшими два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза или умерших от туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Для достоверной верификации МЛУ-ТБ должен быть подтвержден лабораторными методами диагностики, среди которых:

- Фенотипические методы, или культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов, в т.ч. метод пропорций на жидких питательных средах в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов; метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде

Левенштейна-Йенсена; нитратредуктазный метод абсолютных концентраций на плотной среде с использованием реактива Грисса.

- Генотипические (молекулярно-генетические) методы, направленные на выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам, в т.ч. ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени (определение устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам); ДНК-триповая технология (определение устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/полипептиду); биочиповая технология (определение устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам); картриджная технология GeneXpert MTB/RIF (определение устойчивости к рифампицину).

## ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ-ТБ

Принципы терапии МЛУ-ТБ изложены в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2014).

1. Интенсивная фаза лечения больных МЛУ-ТБ должна включать как минимум четыре противотуберкулезных препарата второго ряда и пиразинамид.

2. Если эффективность противотуберкулезного препарата второго ряда у пациента сомнительна, то его нельзя считать одним из четырех наиболее эффективных.

3. Препарат может считаться наиболее эффективным, если:

- микобактерии туберкулеза чувствительны к этому препарату по данным тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) (для аминогликозидов, капреомидина и фторхинолонов),

- микобактерии туберкулеза чувствительны к препаратам с высокой перекрестной резистентностью,

- препарат не был частью неэффективного режима у больного,

- препарат не был частью неадекватного режима химиотерапии в период ожидания результата ТЛЧ (для культуральных методов ТЛЧ)

- микобактерии туберкулеза источника инфекции чувствительны к этому препарату (по ТЛЧ источника инфекции, если он установлен),

- микобактерии туберкулеза больных с подобным анамнезом заболевания обычно чувствительны к этому препарату (по данным популяционных исследований и при сомнительном результате ТЛЧ),

4. В лечении пациентов с МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ должны использоваться последние генерации фторхинолонов.

5. Наиболее эффективный режим для пациента с МЛУ-ТБ вклю-

чает 5 препаратов с включением аминогликозида или полипептида, левофлоксацина или моксифлоксацина, пиразинамида.

6. Наиболее эффективный режим для пациента с ШЛУ-ТБ включает 6 препаратов с включением моксифлоксацин, пиразинамида, линезолида .

7. Пациенты должны принимать все препараты (всю суточную дозу), включенные в режим химиотерапии, под непосредственным контролем медицинского персонала в течение всего курса лечения.

8. Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

## **РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ-ТБ**

Понятие «режим химиотерапии» включает в себя комбинацию противотуберкулезных препаратов, их дозы и сроки лечения. Пациентам с МЛУ-ТБ назначается IV режим химиотерапии, с ШЛУ-ТБ – V режим. Режимы проводятся в две фазы: интенсивную фазу лечения и фазу продолжения.

IV режим химиотерапии может быть стандартным и индивидуализированным, V – индивидуализированным.

Стандартный режим химиотерапии назначают:

- больным при известной ле-

карственной устойчивости к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину, определенные с помощью молекулярно-генетических методов, и при неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя к остальным противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда;

- больным с высоким риском МЛУ-ТБ при отсутствии бактериовыделения или до получения результатов идентификации вы-

деленной культуры возбудителя и исследования его лекарственной чувствительности.

Индивидуализированные IV и V режимы химиотерапии подразумевают подбор лекарственных препаратов по алгоритму составления режима (описан ниже) на основании результатов качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов микобактерии туберкулеза, выделенных от больных, и анамнеза заболевания.

**Таблица 2.** Режимы химиотерапии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2014)).

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
<b>IV</b>	8*Сm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ Km/Am ] [ E ] [ Mfx ]	12-18* Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [ E ] [ Mfx ]
<b>V</b>	8*Сm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [ E ] [ Pto/Eto ] [ Amx Imp Clr Mp ]	12-18* Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [ E ] [ Pto/Eto ] [ Amx Imp Clr Mp ]

Сокращения: Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолон Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd- линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин, Mp – меропенем. \* – продолжительность курса (в месяцах).

**Инъекционные препараты представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ-ТБ и назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя.**

Стандартный IV режим химиотерапии – это 8 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto + 12-18 Lfx Z PAS Cs/Trd (Pto/Eto).

В интенсивной фазе назначается

6 препаратов: капреомицин, левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, аминосалициловая кислота, протионамид или этионамид.

Длительность интенсивной фазы должна составлять 8 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. При малых формах туберкулеза и отсутствии бактериовыделения методами микроскопии и посева длительность интенсивной фазы может быть уменьшена до 6 месяцев.

В фазе продолжения лечение отменяют капреомицин, но продолжают прием минимум 4-х препаратов: левофлоксацина, пипразинамида, циклосерина/теризидона, аминосалициловой кислоты и/или протионамида/этионамида. Общую длительность курса химиотерапии определяют на основании микробиологического и клинко-рентгенологического обследования, а также в соответствии с утвержденной в установленном порядке максимально допустимой для данного препарата продолжительностью курса лечения. В среднем, длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ-ТБ – 18-24 месяца.

При выявлении ШЛУ микобактерий назначается V режим химиотерапии.

Пятый (V) режим химиотерапии (режим химиотерапии ШЛУ-ТБ) назначают:

- при установленной ШЛУ микобактерий к изониазиду, рифампи-

цину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно.

- при ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону, установленной с использованием молекулярно-генетических методов, и при отсутствии данных о ЛУ к другим препаратам до получения результатов ТЛЧ культуральным методом.

В интенсивной фазе V режим состоит минимум из 6-ти препаратов: капреомицина, моксифлоксацина, пипразинамида, аминосалициловой кислоты, циклосерина, линезолида. При устойчивости микобактерии туберкулеза к капреомицину, но чувствительности к одному из аминогликозидов, капреомицин может быть заменен этим препаратом. При сохранении чувствительности микобактерии туберкулеза к этамбутолу и протионамиду они могут быть включены в режим лечения. При непереносимости моксифлоксацина он может быть заменен на левофлоксацин в дозе 1,0. В V режим химиотерапии рекомендуется добавлять два препарата 3-го ряда с предпочтительным включением линезолида.

Длительность интенсивной фазы при ШЛУ-ТБ – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах. Общая длительность лечения пациентов ШЛУ-ТБ не менее 24 месяцев.

Назначение препаратов резервного ряда зависит от данных исследования лекарственной чувствительности выделяемых больным микобактерий туберкулеза, причем необходимо также учитывать данные о лекарственной устойчивости микобактерий по региону.

Важно помнить, что при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза ко всем инъекционным препаратам в схе-

му лечения включается капреомицин.

**Капреомицин следует использовать у пациентов с почечной недостаточностью и нарушениями слуха.**

Хотя побочные действия капреомицина аналогичны побочным действиям аминогликозидов, развиваются они, согласно имеющимся данным, гораздо реже.

**Таблица 3.** Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности микобактерии туберкулеза молекулярно-генетическими методами (согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2014)).

Результат ТЛЧ МГМ					Режим химиотерапии до результатов ТЛЧ на плотных или жидких средах	Режим химиотерапии при отсутствии роста на плотных и жидких средах	
Н	R	Ofx	E	Am/Cm			
Не определена	ЛУ	Не определена	Не определена	Не определена	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8*Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	Не определена	Не определена	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
ЛУ	ЛУ	ЛУ	Не определена	Не определена	5	Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H	8**Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H/ 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	ЛЧ	4	Cm Lfx E Z Cs/Trd PAS	8*Cm Lfx E Z Cs/Trd PAS / 12-18 Lfx E Z Cs/Trd PAS
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	4	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS	8*Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	5	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS Lzd	8** Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS Lzd/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS Lzd
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	4	Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd	8* Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd/ 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd

Результат ТЛЧ МГМ					Режим химиотерапии до результатов ТЛЧ на плотных или жидких средах	Режим химиотерапии при отсутствии роста на плотных и жидких средах	
Н	R	Ofx	E	Am/Cm			
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛУ	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛУ	5	Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H	8**Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H/ 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	ЛУ	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	4	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS	8* Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS

Сокращения: Z – пиразинамид, E – этамбутол, Kм – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолон Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd- линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин, Mr – меропенем.

\* до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц;

\*\* до получения четырех последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц.

## ПРЕПАРАТЫ ОАО «КРАСФАРМА» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

ОАО «Красфарма» – российский производитель лекарственных препаратов для госпитального сектора. Важнейшими в портфеле компании являются противотуберкулезные препараты (ПТП) различных групп и анатомо-терапевтическо-химических классов. На сегодняшний день такие ПТП, как Рифампицин, Капреомицин, Канамицин, Амикацин, Аминосалициловая кислота и парентеральные фторхинолоны составляют основу как стандартных режимов химиотерапии, так и

обновленных режимов химиотерапии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

### ПОЧЕМУ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПТП?

Парентеральные ПТП широко используются во фтизиатрии.

Так, у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких наиболее оптимальным и эффективным является режим химиотерапии (IIБ), предусматривающий парентеральное введение противотуберкулезных препаратов, что позволяет через 3 месяца добиться не только прекращения бактериовыделения, но и клинического излечения (через 12 мес.) у подавляющего большинства пациентов.

Парентеральная терапия ПТП – это и доказанная эффективность лечения в «интенсивную фазу», и способ снижения частоты медикаментозных осложнений; в случае развития нежелательных реакций для их купирования требуется меньше времени и затрат (в том числе на гепатопротекторы и десенсибилизирующие средства), чем при пероральном приеме раздельных и комбинированных ПТП.

## РИФАМПИЦИН

(Регистрационное удостоверение ЛП-002304)

МНН. Рифампицин

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг

Рифамицины – группа антибиотиков, относящихся к классу анзамидинов, образуемых при биосинтезе одним из видов актиномицетов, а также их полусинтетические производные. Наиболее широким спектром антимикробного действия и хорошей всасываемостью обладает рифампицин – полусинтетическое производное рифамицина SV, который был синтезирован N. Maggi и соавт. в 1965 г. [55] и стал применяться в клинике с 70-х годов XX в.

Рифампицин является антибиотиком широкого спектра действия. Он активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры,

действует на грамположительные (особенно стафилококки) и грамотрицательные (менингококки, гонококки) кокки, менее активен в отношении грамотрицательных бактерий. В настоящее время препарат рассматривается как противотуберкулезное средство первой линии для терапии всех форм инфекций, вызванных *Mycobacterium tuberculosis*, а также как незаменимый компонент всех режимом терапии туберкулеза с коротким курсом [80].

### Фармакологические свойства

Антимикробное действие рифампицина связано с супрессией начальных этапов синтеза РНК путем подавления активности РНК-полимеразы. Точкой приложения молекулы рифампицина является  $\beta$  субъединица РНК-полимеразы. Рифампицин активен в основном в отношении бактериальных клеток, находящихся в стадии деления, однако получены также данные, доказывающие, что эффект антибиотика распространяется также на клетки в стадии «метаболического покоя». Хотя в опытах in-vivo рифампицин действовал как иммунодепрессант, клинического значения этот феномен не имеет.

Рифампицин может действовать как бактерицидный и как бактериостатический антибиотик, в зависимости от концентраций в субстрате (очаге инфекции) и чувствительности микроорганизмов. Проникает

через все биологические мембраны, в том числе клеточные оболочки, мембраны лейкоцитов и клеточную стенку *M. tuberculosis*. Он действует не только на свободную популяцию микробов во внеклеточном пространстве, но и на внутриклеточно расположенные микобактерии, персистирующие в моноцитах. Препарат демонстрирует высокую активность *in vivo* и *in vitro* в отношении *Micobacterium tuberculosis* (минимальная подавляющая концентрация (МПК) 0,005—0,5 мкг/мл) и *Neisseria meningitidis*; быстрый бактерицидный эффект *in vivo* наблюдается и в отношении *Mycobacterium leprae*; клинически значимая активность препарата отмечается в отношении *Haemophilus influenzae*, коагулазо-позитивных и коагулазо-негативных стафилококков, включая штаммы, устойчивые к метициллину. Имеются сведения об активности рифампицина *in-vitro* в отношении *M. bovis*, *M. marinum*, *M. kansasii*, некоторых штаммов *M. fortuitum*, *M. avium* complex (MAC), *M. Intracellulare*, а также *Bacillus anthracis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella melitensis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus*; в больших концентрациях препарат оказывает антимикробное действие в отношении *Chlamydia trachomatis* и *C.psittaci* [17, 26]

Для рифампицина не характерна перекрестная резистентность по отношению к другим антибиотикам

и химиотерапевтическим средствам. Резистентность к рифампицину развивается в результате одношаговых мутаций ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

### Фармакокинетика

После в/в инфузии 300 или 600 мг рифампицина здоровым добровольцам, пиковые концентрации антибиотика в плазме крови составляли 9 и 17,5 мкг/мл, соответственно. После однократного введения 300 или 600 мг препарата рифампицин определялся в плазме в течение последующих 8 и 12 ч, соответственно. Примечательная особенность фармакодинамики при многократном дозировании: через 8 ч. после 3-х часовой в/в инфузии 600 мг антибиотика его сывороточная концентрация в первый день исследования составляла 5,8 мкг/мл, а на 7 сутки – 2,6 мкг/мл.

В исследованиях с участием педиатрических пациентов в возрасте от 3 мес. до 12,8 лет было показано, что после в/в инфузии рифампицина в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в сыворотке крови достигались средние пиковые концентрации, равные 26 мкг/мл. При многократных введениях пиковые концентрации в период с 1 по 4 дни терапии колебались от 11,7–41,5 мкг/мл, а на 5-14 дни – 13,6–37,4 мкг/мл.

Концентрации рифампицина в плазме более высокие, а депрессия

их более медленная у пациентов с нарушением функции печени, особенно при холестатической желтухе. Также изменение функции почек оказывает влияние на уровень сывороточных концентраций. По данным одного исследования, при введении 900 мг рифампицина период его полувыведения у здоровых добровольцев составил 3,6 часа, у лиц со скоростью гломерулярной фильтрации от 30 до 50 мл/мин – 5 часов, а при выраженном нарушении функции почек (скорость гломерулярной фильтрации менее 30 мл/мин) и у больных с анурией – 7,3 часа и 11 часов, соответственно.

После в/в введения при уровне концентрации в сыворотке около 10 мкг/мл в связанной с альбуминами форм находится 84-91% от введенной дозы.

Рифампицин хорошо распределяется в большинстве органов и тканей организма, объём распределения при равновесной концентрации составляет приблизительно 0,64 л/кг. Проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. Ввиду липофильности, обеспечивающей тропность к тем структурам организма, которые состоят из жиров и фосфолипидов, высокие концентрации препарата создаются в легких. Рифампицин проникает во все серозные оболочки и может быть рекомендован для лечения туберкулезного плеврита, перикардита, перитонита. Высокая

тканевая проницаемость рифампицина позволяет использовать его при лечении туберкулеза любых локализаций, в том числе туберкулезного менингоэнцефалита. Способность рифампицина растворяться в биологических мембранах обеспечивает проницаемость препарата внутрь клетки и действие на внутриклеточно расположенные микобактерии. Рифампицин метаболизируется в печени с образованием деацилированных производных, которые также обладают значимой антибактериальной активностью. Период полувыведения составляет у взрослых 2-5 ч после первого приёма (например, после в/в введения 600-900 мг – 3,4-3,6 часов). При исследовании 12 детей от 3 месяцев до 12 лет период полувыведения варьировал от 1,04 до 3,81 ч. После повторных введений на протяжении нескольких недель концентрации рифампицина в плазме крови прогрессивно снижаются, а элиминация с желчью, наоборот, возрастает, в результате период полувыведения уменьшается. Так, через 3 мес. приема рифампицина в дозе 600 мг его период полувыведения снижался до 1,7 часа. Неизменная форма антибиотика и его метаболиты выделяются главным образом с желчью. Примечательно, что ТОЛЬКО неизменная форма рифампицина, выделяющаяся с желчью, подвергается тонкокишечно-печеночной

рециркуляции. В течение 24 после в/в введения, от 3 до 30% от введенной дозы выделяется с мочой в виде исходного рифампицина и метаболитов. 60% от полученной дозы выделяется с желчью в кишечник.

На концентрации рифампицина в плазме крови гемо- и перitoneальный диализ влияют очень слабо, что свидетельствует о слабой «вымываемости» рифампицина. Общий клиренс рифампицина из плазмы после в/в введения 300 мг и 600 мг здоровым добровольцам составил  $0,19 \pm 0,06$  л/ч/кг и  $0,14 \pm 0,03$  л/ч/кг, соответственно.

#### **Клиническое применение**

**Внутривенно введение рифампицина рекомендуется при остро-прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, когда необходимо быстрое создания высоких концентраций препарата в крови, а также в случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или плохо переносится больными.**

При внутривенном введении точная доза для взрослых составляет 0,45 г, при тяжелых быстро прогрессирующих формах – 0,6 г и вводится в один прием. Длительность внутривенного введения зависит от переносимости препарата и может составлять 1 месяц и более с последующим переходом на прием внутрь.

При лечении туберкулеза рифампицином (внутривенно) у больных с диабетом рекомендуется на каждые 4-5 глюкозы (растворителя) вводить 2 ЕД инсулина.

При лечении рифампицином возможны расстройства функции желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, понос). Эти явления обычно проходят самостоятельно через 2-3 дня без отмены препарата.

Рифампицин в комбинациях с другими противотуберкулезными препаратами широко применяется для лечения активного туберкулеза различных локализаций, в основном, туберкулеза легких. [12, 28]. Обычно, режимы на основе рифампицина имеют фазу «интенсивной антимикробной химиотерапии» (2 мес.) и «поддерживающую» фазу, или фазу «продолжения» (от 4 до 7 мес.). Согласно рекомендациям Американского торакального общества (ATS), Центру по контролю и профилактике заболеваний (CDC), Американского общества по инфекционным болезням ((IDSA), общая продолжительность курса должна быть не менее 26 нед. [28].

Начальная (или интенсивная) фаза лечения направлена на подавление быстро размножающейся и активно метаболизирующей микобактериальной популяции и содержащихся в ней лекарственно резистентных мутантов, уменьшение ее количества и предотвраще-

ние развития вторичной резистентности.

Для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями, применяются 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин в течение 2-х месяцев и затем 2 препарата – изониазид и рифампицин в течение 4-х месяцев.

Изониазид, рифампицин и пиразинамид составляют ядро комбинации при воздействии на чувствительные микобактерии туберкулеза. При этом необходимо подчеркнуть, что изониазид и рифампицин, одинаково эффективно воздействуют на все популяции микобактерий, находящиеся в очаге туберкулезного воспаления. В то же время изониазид бактерицидно воздействует на всех чувствительных к обоим препаратам микобактерий и убивает рифампицин-резистентных возбудителей. В то время как рифампицин также убивает микобактерии, чувствительные к двум этим препаратам, и, что особенно важно, бактерицидно воздействует на изониазид-резистентные микобактерии. Рифампицин эффективно воздействует на персистирующие микобактерии, если они начинают «просыпаться» и усиливать свою метаболическую активность. В этих случаях рифампицин более эффективен, чем изо-

ниазид. Присоединение пиразинамида и этамбутола к комбинации изониазида и рифампицина создает условия усиления воздействия их на возбудителя и препятствует формированию резистентности микобактерий.

Учитывая необходимость длительного приема, в основном, применяется пероральная форма рифампицина. **Однако в случаях, требующих интенсивного лечения и у пациентов, у которых по тем ли иным причинам затруднен прием антибиотика per os, лечение проводят парентеральным рифампицином.**

#### **Монотерапия рифампицином**

В настоящее время общепризнан 4-х месячный режим монотерапии латентного туберкулеза как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ-негативных взрослых пациентов [28]. ATS и CDC рекомендуют использовать рифампицин у лиц с переносимостью изониазида или формами инфекции, вызванными микобактериями, устойчивыми к изониазиду.

Согласно ATS, CDC, также Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей (2013), у новорожденных, детей и подростков рекомендуется более длительный – в течение 6 мес. – прием рифампицина. Важные преимущества такого лечения – возможность эф-

фективной терапии инфекции, вызванной устойчивыми к изониазиду штаммами *M. tuberculosis*, а также этиотропная химиотерапия у пациентов с непереносимостью изониазида, причем в данной возрастной группе противопоказанием к применению изониазида служат даже легкие проявления гиперчувствительности [59, 76].

### **Безопасность**

Рифампицин может оказывать гепатотоксическое действие (повышение содержания трансаминаз и билирубина в сыворотке крови, желтуха). Для своевременного выявления и предупреждения гепатотоксического действия лечение рифампицином следует начинать после исследования функции печени (определение уровня билирубина и аминотрансфераз в крови, тримоловая проба), а процессе лечения проводить его ежемесячно. У больных, перенесших в прошлом гепатит или страдающих циррозом печени, эти исследования должны проводиться каждые 2 недели [25, 26]. Умеренные нарушения функции печени обычно имеют переходящий характер и могут нормализоваться без отмены препарата при назначении аллохола, метионина, пиридоксина, витамина B12. При нарастающих явлениях нарушения функции печени применение рифампицина следует прекратить.

При лечении рифампицином возможно развитие лейкопении и

тромбоцитопении, аллергических реакций. Последние проявляются в виде кожных высыпаний, эозинофилии, редко-бронхоспазма и отека Квинке. При интермиттирующем лечении, нерегулярном приеме препарата или при возобновлении лечения рифампицином после перерыва могут наблюдаться тяжелые аллергические реакции в виде гриппозоподобной лихорадки, острой почечно-печеночной недостаточности или тромбопенической пурпуры [35]. Этим осложнениям иногда предшествуют признаки лекарственной сенсibilизации (подъем температуры после приема препарата, нарастающая эозинофилия, бронхоспазм, а также положительные тесты Шелли, Уанье и др.) [42]. Для предупреждения этих явлений препарат следует назначать в малых дозах (0,15 г в сутки).

В случаях, когда на предшествующем этапе лечения отмечались признаки сенсibilизации к рифампицину, его применяют под контролем измерения температуры после приема препарата (в течение 3-х часов в первые 2-3 дня). При хорошей переносимости доза антибиотика может быть увеличена до обычной терапевтической.

При возникновении аллергических реакций рифампицин отменяют и проводят десенсибилизирующую терапию (антигистаминные средства, препараты кальция, кортикостероидные гормоны и

т.д.) [55]. В случаях тяжелых аллергических реакций следует парентерально вводить большие дозы кортикостероидных гормонов, антигистаминных средств, внутривенно – плазмозаменители дезинтоксикационного действия, изотонический раствор хлорида натрия, диуретики и др.

Рифампицин ослабляет действие антикоагулянтов, кортикостероидов, оральных гипоклемических средств, оральных контрацептивов и препаратов наперстянки.

У больных, принимающих препарат, моча, слезная жидкость, мокрота приобретают оранжево-красный цвет [55].

При быстром внутривенном введении рифампицина у больных возможно снижение артериального давления, вследствие чего внутривенную инфузию препарата следует проводить под контролем артериального давления во время введения препарата. При длительном внутривенном введении возможно развитие флебита.

Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450 (СYP3A4). При одновременном назначении рифампицин понижает концентрацию в плазме крови многих препаратов:

- |                                       |                             |                                  |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| • Азоловые противогрибковые препараты | • Доксциклин                | • Прогестины                     |
| • Амiodарон                           | • Зидовудин                 | • Производные сульфанилмочевины  |
| • Барбитураты                         | • Золпидем                  | • Пропафенон                     |
| • Бензодиазепины                      | • Ингибиторы АПФ            | • Сульфапиридин                  |
| • Бета-блокаторы                      | • Ингибиторы протеаз        | • Теофиллин                      |
| • Буспирон                            | • Кортикостероиды           | • Токаинид                       |
| • Варфарин                            | • Хлорамфеникол             | • Трициклические антидепрессанты |
| • Верапамил                           | • Лозартан                  | • Фенитоин                       |
| • Галоперидол                         | • Макролиды                 | • Фторхинолоны                   |
| • Дапсон                              | • Мексилетин                | • Хинидин                        |
| • Делавердин                          | • Нифедипин                 | • Хинин                          |
| • Дигоксин                            | • Ондансетрон               | • Циклоспорин                    |
| • Дизопирамид                         | • Опиоды                    | • Эстрогены                      |
|                                       | • Пероральные контрацептивы |                                  |

Одновременное назначение с аминосалициловой кислотой или азоловыми противогрибковыми препаратами может снижать сывороточную концентрацию рифампицина до субтерапевтического уровня. Одновременное назначение с ингибиторами протеаз может сопровождаться снижением скорости метаболизма рифампицина, приводя к повышению сывороточной концентрации. По возможности, следует избегать перечисленных сочетаний препаратов.

Применение галотана (средства для ингаляционного наркоза) у пациентов, принимающих рифампицин, усиливает риск развития гепатотоксичности и может привести к развитию печёночной энцефалопатии. При одновременном применении изониазида и рифампицина также возрастает риск возникновения гепатотоксичности. Резко выраженное взаимодействие может наблюдаться у детей до 2 лет.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг во флаконах стеклянных вместимостью 10 мл, 20 мл, 30 мл.

Для стационаров:

- 24 бутылки по 200 мл или 12 бутылок по 400 мл в коробке из картона;

***Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом Инструкции по применению!***

**Важнейшие отличия препарата Рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инфузий производства ОАО «Красфарма» от аналогов<sup>1</sup>**

Исходя из объективной и актуальной информации о лекарственном препарате, изложенной в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения, Рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инфузий производства ОАО «Красфарма» имеет следующие отличия от аналогов:

1) При применении препарата отсутствует риск развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций, в том числе тромбоцитопении, диссеминированной коагулопатии, появления антинуклеарных антител, пузырчатки,

1 Согласно Главе 14, Статьи 67 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и положениям Государственного информационного стандарта лекарственного средства ГИСЛС ОСТ 91500.05.0002-2001 (введен в действие Приказом МЗ РФ от 26 марта 2001 г. N 88):

1) Информация о лекарственных препаратах для специалистов в области обращения лекарственных средств содержится в ... в инструкциях по применению лекарственных препаратов;  
2) Инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов – официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения.

мультиформной эритемы отека легких, потери зрения, неврита зрительного нерва, острого респираторного дистресс-синдрома и отека легких; это свойство обеспечивает оптимальную безопасность и хорошую переносимость терапии, позволяет избежать преждевременной отмены терапии, а также снижает стоимость лечения, поскольку нет необходимости в дополнительном мониторинге биохимических, иммунологических показателей и коагулограммы;

2) **Лекарственная форма не содержит дополнительных вспомогательных органических веществ (в том числе натрия формальдегидсульфоксилат дигидрата, или ронгалита), способных вызвать сенсibilизацию и развитие аллергических реакций в процессе лечения; фактор наличия дополнительного органического компонента отрицательно сказывается на переносимости и приводит к уменьшению фармакологического эффекта препарата, увеличивает частоту непредвиденных нежелательных реакций.**

## **АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА**

(Регистрационное удостоверение ЛП-001571)

МНН. Аминсалициловая кислота

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий 30 мг/мл

Аминсалициловая кислота – один из первых противотуберкулезных препаратов. В 1887 г. описан метод прямого карбоксилирования метаминофенола с образованием аминоксикарбоновой кислоты неизвестного строения, по-видимому, представшей собой аминсалициловую кислоту. В 1902 г. препарат вновь получили Seidel и Bitlner.

В 40-х годах XX века Bernheim установил, что бензойная и салициловая кислоты являются катализаторами дыхания микобактерии туберкулеза, обладающими высокой патогенностью и вирулентностью. Этот феномен не наблюдается в опыте с сапрофитами и авирулентным штаммом БЦЖ. В дальнейшем было установлено, что те же кислоты могут тормозить рост и размножение микобактерии туберкулеза, если в их молекулу ввести аминоксигруппу в паре положение. Систематические исследования в этом направлении, проведенные Lehmann, позволили ему в 1946 г. рекомендовать аминсалициловую кислоту как эффективное противотуберкулезное средство [47].

Аминсалициловая кислота – химиопрепарат, обладающий селективным бактериостатическим действием в отношении микобактерий туберкулеза. Первичная резистентность возбудителя к препарату встречается относительно редко.

Вторичная резистентность развивается медленно. Перекрестная устойчивость не установлена.

Чаще всего аминосалициловую кислоту назначают (обязательно в комбинации с другими ПТП) пациентам, с множественной лекарственной устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам.

Препарат действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.

Туберкулостатический эффект препарата обусловлен ее конкурентным взаимоотношением с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также с биотином, которые являются факторами роста микобактерий, угнетением синтеза фолиевой кислоты и с подавлением образования микобактерина, компонента клеточной стенки микобактерий, что приводит к уменьшению захвата железа *M. tuberculosis*.

Важным представляется синергизм действия с другими ПТП: аминосалициловая кислота уменьшает вероятность развития бактериальной устойчивости к стрептомицину и изониазиду.

### **Фармакокинетика**

При внутривенном введении почти мгновенно проникает в орга-

ны и ткани, создавая в них высокие концентрации. Легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в тканях организма. В спинномозговую жидкость препарат проникает только при воспалении мозговых оболочек. Для аминосалициловой кислоты характерен короткий период полувыведения из сыворотки крови, составляющий для несвязанного лекарственного средства один час. Метаболизируется преимущественно в печени, где происходит её ацелирование и соединение с глицином. 80% аминосалициловой кислоты экскретируется с мочой, причём более 50% выводится в ацелированной форме. Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от почечной экскреции.

### **Клиническое применение**

Согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 28 октября 2013 г. N 795н г. «Об утверждении перечня закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, и диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобак-

терии туберкулеза и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в субъектах Российской Федерации», аминсалициловая кислота входит в перечень закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Препарат включен в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный в 2014 году.

Аминсалициловая кислота вводится внутривенно капельно в следующих дозировках:

- взрослым и детям старше 14 лет по 10-15 г в сутки;
- детям до 14 лет по 200-300 мг/кг в сутки.

Скорость введения – 40-60 капель в минуту.

Препарат вводят 5-6 раз в неделю или через день (чередую с приемом внутрь таблетированной формы аминсалициловой кислоты). Курс лечения 1 – 2 месяца или более. Количество курсов и общая продолжительность лечения определяются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

Для аминсалициловой кислоты, помимо бактериостатического,

характерны противовоспалительные свойства, поскольку салициловая кислота относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. При туберкулезе использовали большие дозы препарата (12–15 г) оказывают противовоспалительное действие. Это свойство препарата обеспечивает благоприятный исход инфильтративного туберкулеза с полным рассасыванием очага и без развития грубых фиброзных остаточных изменений в легких.

### **Безопасность**

Аминсалициловая кислота противопоказана при повышенной чувствительности к аминсалициловой кислоте (в т.ч. к другим салицилатам), при тяжелой печёночно-почечной недостаточности; декомпенсированной хронической сердечной недостаточности; язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки; воспалительных заболеваний кишечника в стадии обострения; декомпенсированном гипотериозе, эпилепсии.

С осторожностью препарат назначают пациентам с декомпенсированной печеночной недостаточностью, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипотериозом.

При беременности применение Аминсалициловой кислоты возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На время примене-

ния препарата следует прекратить грудное вскармливание.

При применении Аминосалициловой кислоты особую клиническую значимость представляют следующие нежелательные реакции:

*Со стороны пищеварительной системы:* желтуха; лекарственный гепатит.

*Со стороны органов кроветворения:* тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, В12-дефицитная анемия.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь (в том числе синдром, напоминающий инфекционный мононуклеоз), бронхоспазм.

*Прочие:* может оказывать зобогенный эффект, а также вызывать лекарственный гипотиреоз; как НР для аминосалицилатов описан синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, мигрирующий легочный инфильтрат).

Следует помнить, что Аминосалициловую кислоту нельзя использовать как растворитель или инфузионную среду при приготовлении растворов или введении рифампицина и протинамида.

### Форма выпуска

Раствор для инфузий 30 мг/мл по 200 мл или 400 мл во флаконах стеклянных.

Для стационаров:

- 24 бутылки по 200 мл или 12 бутылок по 400 мл в коробке из картона;

***Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом Инструкции по применению!***

### **Важнейшие отличия препарата Аминосалициловая кислота раствор для инфузий производства ОАО «Красфарма» от аналогов<sup>2</sup>**

Исходя из объективной и актуальной информации о лекарственном препарате изложенной в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения, **Аминосалициловая кислота раствор для инфузий** производства ОАО «Красфарма» имеет следующие отличия от аналогов – препаратов с МНН. Аминосалициловая кислота раствор для инфузий, а также некоторых торговых наименований аминосалици-

2 Согласно Главе 14, Статьи 67 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и положениям Государственного информационного стандарта лекарственного средства ГИСЛС ОСТ 91500.05.0002-2001 (введен в действие Приказом МЗ РФ от 26 марта 2001 г. N 88):

- 1) Информация о лекарственных препаратах для специалистов в области обращения лекарственных средств содержится в ... в инструкциях по применению лекарственных препаратов;
- 2) Инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов – официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения.

ловой кислоты в форме лиофилизата:

- может применяться у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, что довольно часто встречается среди больных туберкулезом, особенно с рецидивами заболевания, ранее получавших ПТП длительными курсами; Амисалициловая кислота производства ОАО «Красфарма» противопоказана лишь в терминальные стадии почечной и/или печеночной недостаточности;

- при соблюдении указанных в Инструкции по применению дозировок и скорости инфузии, не вызывает электролитных нарушений, требующих дополнительного введения препаратов кальция и мониторинга электролитного баланса во время и после инфузии, минимален;

- не вызывает такие тяжелые нежелательные реакции, как нарушения свертывающей системы, сопровождающиеся геморрагической сыпью и кровотечением; это свойство обеспечивает оптимальную безопасность и хорошую переносимость терапии, позволяет избежать преждевременной отмены терапии, а также снижает стоимость лечения, поскольку нет необходимости в дополнительном мониторинге биохимических, иммунологических показателей и коагулограммы;

- имеет срок хранения 2 года;

- не имеет строго температурного режима хранения; лекарственная форма может храниться при температуре от 0°C до 15°C, в том числе в холодильнике.

## КАПРЕОМИЦИН

(Регистрационное удостоверение ЛП-000100)

МНН. Капреомицин

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий и внутримышечного введения, 0,5 г, 0,75 г; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г

Капреомицин является важнейшим компонентом схем терапии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

По химической структуре капреомицин близок к полипептидным антибиотикам. Ввиду структурных особенностей, различают капреомицин IA, IB, IIA и IIB. Коммерческий антибиотик представляет собой смесь из указанных производных, причем основная масса – 90% – представлена капреомицином IA и IB.

Бактериостатический эффект антибиотика обусловлен угнетением синтеза белков микробной клеткой за счет связывания с 70S единицей рибосом, а также воздействием на другие структурные клеточные образования, что приводит к синтезу дефектных протеинов.

### **Фармакологические свойства**

В опытах in-vitro и in-vivo кап-

реомицин демонстрировал активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii* и *M. avium*. Значения МПК в отношении микобактерий различаются в зависимости от среды (субстрата), на которую производится посев возбудителей. На средах без добавления куриного белка (7Н10, Dubos) МПК капреомицина в отношении чувствительных возбудителей варьирует от 1 до 25 мкг/мл [40]. Если посев производится на среды Lowenstein-Jensen или ATS, значения МПК для чувствительных патогенов повышаются от 25 до 50 мкг/мл.

Исходя из результатов одного из последних исследований по изучению чувствительности микобактерий к препаратам второй линии терапии туберкулеза с использованием лабораторной системы ВАСТЕС MGIT 960, чувствительными следует считать возбудителей, для которых МПК капреомицина  $\leq 2,5$  мкг/мл [64].

Согласно Steve Wenglowsky с соавт. [79], дериват капреомицин IB (AR00380547) обладает также доказанной активностью в отношении грамположительных кокков (*S. aureus*, MR *S. aureus*, *S. epidermis*, MR *S. epidermis*, VR *E. faecium*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, VR *E. faecalis*, *E. faecium*). МПК в отношении перечисленных возбудителей от 0,25 до 4 мкг/мл. Антибактериальное дейс-

твие AR00380547 в отношении MR *S. aureus* и энтерококков, изученное *in-vitro* и на животных при лечении экспериментальной гнойной инфекции, превосходило ванкомицин. Учитывая, что коммерчески доступный капреомицин представляет собой смесь четырех дериватов, то его антибактериальный эффект в отношении грамположительных кокков будет проявляться только при достижении высоких концентраций в биологических жидкостях.

В отношении капреомицина описаны природная и приобретенная резистентность. В опытах *in-vitro* устойчивость микобактерий развивается медленно и постепенно. *In-vivo* формирование резистентных штаммов изначально чувствительных *M. tuberculosis* наблюдается при условии использования капреомицина как единственного антибиотика для лечения туберкулеза [15]. Лечение комбинациями капреомицина с другими противотуберкулезными препаратами предупреждает или существенно замедляет процесс формирования устойчивости. Частичная перекрестная резистентность описана между капреомицином, неомицином и канамицином. Все штаммы, устойчивые к виомицину, также будут устойчивы к капреомицину [39]. Между другими противотуберкулезными препаратами (изониазидом, аминосалициловой

кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом, этамбутолом) и капреомицином перекрестная резистентность не наблюдается, однако ведущими специалистами рекомендуется проведение тестов на чувствительность перед тем, как назначить капреомицин.

### **Клиническое применение**

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2014), если *Mycobacterium tuberculosis*, выделенные у больного, устойчивы к канамицину, следует применять капреомицин. При назначении стандартного режима лечения больного МЛУ-ТБ используется только капреомицин. Даже при лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* ко всем инъекционным препаратам в схему лечения включается капреомицин. У пациентов с почечной недостаточностью и потерей слуха также следует использовать капреомицин. Хотя побочные действия капреомицина аналогичны побочным действиям аминогликозидов, развиваются они, согласно имеющимся данным, гораздо реже.

Согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 28 октября 2013 г. N 795н г. «Об утверждении перечня покупае-

мых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, и диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобактерии туберкулеза и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в субъектах Российской Федерации», капреомицин входит в перечень закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Включен в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный в 2014 году.

Исследования, проведенные у больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, доказали, что капреомицин эффективен в случаях заболеваний, вызванных возбудителями, резистентными к стрептомицину, циклосерину, изониазиду, этионамиду и циклосерину [52].

В среднем, клиническая эффективность достигалась в 86-97% случаев. Таким образом, важнейшим показанием к назначению капреомицина становится туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis*. По данным российских исследователей, капреомицин *in-vitro* и *in-vivo* был активен в отношении штаммов *M.tuberculosis*, резистентных к стрептомицину и канамицину. Отмечено, что антибиотик может использоваться как препарат второй линии для лечения туберкулеза, за исключением заболеваний, вызванных штаммами микобактерий, высокоустойчивыми к канамицину, или резистентными к виомицину (в отношении последнего препарата описана перекрестная устойчивость).

**Очевидными преимуществами капреомицина являются меньшая, по сравнению с канамицином и стрептомицином, ототоксичность и нефротоксичность, а также достоверно меньшая частота эпизодов гиперчувствительности [46].**

I. Schütz с соавт. [66], используя капреомицин в комбинации с рифампицином и этамбутолом, добились хороших результатов у 30 больных с туберкулезом легких, вызванным устойчивыми к стрептомицину *M.tuberculosis*. Общая продолжительность терапии составила 2 года. 24 из 30 пациентов на-

блюдались в последующие 2 года; рецидивов заболевания зарегистрировано не было.

Согласно M. Aquinas с соавт. [16], продолжительность назначения капреомицина должна быть минимум 6 мес. (по 1 г ежедневно в/в или в/м). В последующие 18 мес. больные должны принимать рифампицин и этамбутол. Согласно представленным данным, стойкая ремиссия достигнута у 75% больных (2 и более лет наблюдений), 7,5% составила летальность, в 10% случаев процесс перешел в активную фазу и 7,5% больных по различным причинам прервали лечение или не были доступны продолжительному наблюдению.

Проблема лекарственноустойчивых форм туберкулеза приобрела еще большее значение с широким распространением инфекции среди ВИЧ-инфицированных, а также участвующимися внутрибольничными случаями заражения. Согласно C. Perronne с соавт., фактор лекарственной устойчивости ассоциируется с более высокой летальностью. В настоящее время капреомицин рассматривается как препарат второй линии, при этом эффективность терапии можно повысить, включая в комбинации такие антибиотики, как офлоксацин, спарфлоксацин и левофлоксацин [60].

В одном из недавних обзоров клинических исследований, A. Van Deun с соавт. [77] сообщают, что

современные схемы лечения лекарственноустойчивого туберкулеза позволяют добиться излечения в 96% случаев. Новые тенденции заключаются в широком использовании фторхинолонов и капреомицина. Курс терапии капреомицином – не менее 6 мес. В 90-х годах ВОЗ разработало программу DOTS (directly observed therapy, short-course), направленную на предупреждения формирования и распространения устойчивости среди микобактерий путем раннего выявления, изоляции и лечения форм туберкулеза, отвечающих на лечение препаратами первой линии. При верификации лекарственной устойчивости в список рекомендуемых для терапии антибиотиков ВОЗ включило капреомицин. CDC также рассматривает капреомицин как перспективный антибиотик для эрадикации резистентных микобактерий [27].

Имеется работа немецких авторов, в которой содержатся результаты исследования эффективности использования различных режимов для терапии урогенитального туберкулеза. Сообщается о достижении клинической ремиссии у 8 больных, которые получали комбинацию из 3 препаратов, в том числе капреомицин; фаза интенсивного лечения была 3-4 мес., а общая продолжительность курса – 8-9 мес [78]. Упоминание о капреомицине как резервном антибиотике для

лечения внелегочного туберкулеза имеются также в более поздних работах [31].

Препарат вводится внутримышечно или внутривенно. Монотерапия капреомицином нецелесообразна; обычно применяются его комбинации с другими ПТП.

В настоящее время рекомендуются следующие режимы дозирования капреомицина:

– средняя доза для пациентов с нормальной функцией почек составляет 1 г/сутки, но не более 20 мг/кг/сутки; указанная доза вводится каждый день в течение 60-120 дней, затем 2-3 раза в неделю.

Лечение туберкулеза следует продолжать 12-24 мес.

Больным с нарушениями функции почек дозу уменьшают в соответствии с клиренсом креатинина.

#### **Безопасность применения**

Капреомицин противопоказан при гиперчувствительности к капреомицину, во время беременности и в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание. Не применяется у детей.

С осторожностью следует назначать при почечной недостаточности, нарушении слуха, дегидратации, больным с миастенией gravis, паркинсонизмом, а также пожилым пациентам.

Нефротоксичность и ототоксичность являются важнейшими из НЛР капреомицина. В основном, они наблюдаются у пациентов с нарушениями функции почек, в том числе пожилых, а также при одновременном приеме других нефро- и ототоксичных препаратов. По материалам дорегистрационных и пострегистративных клинических исследований, у 36% из 722 больных на фоне лечения капреомицином отмечались повышение азота мочевины в сыворотке крови. Нефротоксичность, в основном, полностью обратима по завершению курса терапии; тубулярный некроз наблюдался крайне редко. Описан только один случай тяжелого острого тубулярного некроза, который привел к летальному исходу, у пациента с туберкулезом и портальным циррозом, получавшего ПАСК и капреомицин. Категории риска развития нефротоксичности-больные с обезвоживанием, почечной недостаточностью и пожилого возраста.

Электролитные нарушения заключаются в алкалозе и снижении калия, магния и кальция в сыворотке крови [69].

Капреомицин может вызывать поражение седьмой пары черепно-мозговых нервов, аналогично ванкомицину и аминогликозидам. Возможны снижение слуха, шум в ушах, головокружение, головные боли. Субклиническое нарушение

слуха, выявляемое только с помощью аудиограммы, наблюдалось у 11% больных, леченых капреомицином; в 3% имелась клиника снижения слуха [41]. У большинства больных нарушения слуха носят либо обратимый характер, либо не прогрессируют после отмены препарата.

Согласно результатам клинических исследований, в 1-3% случаев наблюдались боль и инфильтрация, повышенная кровоточивость в местах в/м инъекций. Описаны единичные случаи постинъекционных абсцессов [48].

Со стороны системы крови описаны лейкоцитоз и лейкопения, эозинофилия (5%). Эозинофилия купируется самостоятельно с уменьшением дозы препарата со 2-3 недели терапии.

Реакции гиперчувствительности на капреомицин развиваются редко и проявляются в лекарственной лихорадке, крапивнице или макулопапулезной сыпи.

Из других возможных НЛР следует отметить развитие частичной нейромышечной блокады, особенно после быстрой в/в инфузии препарата. Описан синергизм капреомицина и мышечных релаксантов, проявившийся в пролонгированной нейромышечной блокаде и параличе дыхательных мышц у больного, подвергшегося оперативному вмешательству на фоне приема антибиотика.

Капреомицин обладает гораздо более меньшей гепатотоксичностью, чем другие противотуберкулезные препараты, такие, как изониазид и рифампицин [74]. В опытах на здоровых добровольцах гепатотоксичность антибиотика не описана. Учитывая, что больные получают 3 и более противотуберкулезных препаратов, определить значение капреомицина в развитии гепатотоксичности в клинических исследованиях не представляется возможным.

#### Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий и внутримышечного введения 0,5 г, 0,75 г во флаконах стеклянных.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г во флаконах стеклянных.

*Для стационаров:*

50 флаконов с препаратом в коробке из картона.

***Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом Инструкции по применению!***

**Аминогликозиды сохраняют свои позиции в ряду антибиотиков, жизненно необходимых во фтизиатрии. Особое место среди этих антибиотиков занимают препараты I и III поколений стрептомицин, канамицин и амикацин.**

## АМИКАЦИН

(Регистрационное удостоверение ЛС-000772)

МНН. Амикацин

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг

Амикацин – полусинтетический аминогликозид, относящийся к классу антибиотиков-аминоциклитолов – был получен из канамицина А путем ацилирования 1-NH<sub>2</sub>-группы в его дезоксистрептаминае остатком g-амино-а-оксимасляной кислоты.

**Механизм действия.** Амикацин, как и другие аминогликозиды, проникает через оболочку бактерий и связывается с 30S субъединицей бактериальных рибосом, нарушая образование комплекса между информационной РНК и 30S субъединицей. Происходит нарушение считывания генетического кода на стадии трансляции с образованием нефункциональных (летальных) белков. Вследствие воздействия летальных белков на цитоплазматическую мембрану транспорт аминогликозидных молекул усиливается («самопрототируется»). В конечном итоге клетки гибнут, и тем самым обеспечивается бактерицидный эффект.

Амикацин действует бактерицидно независимо от концентрации, в то время как большинство антибиотиков других групп,

ингибиторов синтеза белка, при концентрациях, достигаемых в крови (при их введении в терапевтических дозах), оказывают лишь бактериостатическое действие. Амикацин обладает выраженным постантибиотическим эффектом, продолжительность которого зависит от уровня концентрации антибиотика.

Амикацин – антибиотик с широким спектром активности, что играет важную роль при лечении пациентов с туберкулезом и вторичной инфекции.

Чувствительность к амикацину *Mycobacterium tuberculosis* к амикацину доказана как экспериментально, так и достаточно длительным опытом его клинического применения. Активен против стрептомициноустойчивых *Mycobacterium tuberculosis*, однако имеет место перекрестная резистентность к препарату штаммов, устойчивых к канамицину и частично к полипептиду капреомицину. Среди других микобактерий к препарату чувствительны *M.avium* complex, *M.marinum*, *M.fortuitum*, *M.chelonae* и *M.haemophilum*. Следует отметить, что активность амикацина в отношении *Mycobacterium* spp. в последние годы привлекает внимание клиницистов в связи с микобактериозами, получившими широкое распространение у ВИЧ-инфицированных больных, а также больных с онкологическими и ге-

матологическими заболеваниями.

Как *in-vitro*, так и *in-vivo* препарат оказывает бактерицидный эффект на большинство клинически значимых грамотрицательных аэробов из семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia* spp. и др.). К амикацину чувствительны неферментирующие грамотрицательные палочки: *Pseudomonas aeruginosa*, *P.stutzeri* и *P.fluorescens*. Из грамположительных аэробных бактерий к амикацину чувствительны *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, в том числе штаммы, устойчивые к бензилпенициллину, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Actinomadura madurae* и *Streptomyces griseus*.

Анаэробные бактерии (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и *Actinomyces* spp.) резистентны к амикацину.

#### **Фармакокинетика [19, 22, 34, 37, 61, 62, 67]**

При приеме внутрь амикацин практически не всасывается, так как плохо проходит через мембраны и только около 1% принятой внутрь дозы абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, в том числе и при воспаленной или изъязвленной слизистой. Поэтому внутрь амикацин может применяться только для подавления ки-

шечной флоры в период подготовки к операции на кишечнике, при этом для достижения «стерилизующего эффекта» – в сочетании с антибиотиками с противонаэробной активностью.

После *внутримышечного введения* амикацин всасывается быстро и полностью, достигая через 1 час максимальных (пиковых) концентраций в крови [58]. При *внутривенном капельном введении* в течение 30 мин 500 мг (7,5 мг/кг) амикацина его максимальная концентрация в крови достигается к концу введения и составляет 38 мкг/мл. Стоит отметить, что пиковые концентрации амикацина в крови варьируют в зависимости от объема его распределения, который, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния больного. Так, у больных с обширными ожогами, асцитом объем распределения повышен, и, наоборот, при обезвоживании или мышечной дистрофии он уменьшается.

Амикацин распределяется во внеклеточной жидкости, включая кровь, экссудат абсцессов, асцитическую, синовиальную, перикардальную, перитонеальную и лимфатическую жидкости. Высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких; особенно высокие концентрации создаются в корковом слое почек и внутреннем ухе, где он связывается с полифосфои-

нозитидами и задерживается там. Часть антибиотика связывается с тканевыми белками, поэтому период полувыведения препарата из тканей составляет 30—700 часов, что значительно больше, чем из крови. Через гематоэнцефалический барьер в норме проникает в концентрации, составляющей 10—20 % от концентрации в крови, при менингите – 50 % , однако не достигает уровней, адекватных терапевтическим при лечении менингита у взрослых. У новорожденных в спинномозговой жидкости концентрации достигают более высоких уровней, чем у взрослых. Амикацин проходит через плаценту, создавая в крови плода концентрацию, составляющую около 15% от ее уровня в крови матери. В мышцах, жировой ткани и костях обнаруживается в низких концентрациях [58].

Амикацин в организме не метаболизируется и экскретируется в активной форме главным образом почками путем клубочковой фильтрации. Период полуэлиминации ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови составляет 3 часа. У больных с нарушением функции почек  $T_{1/2}$  удлинится. В небольшой степени препарат реабсорбируется в канальцах. Экскреция с желчью незначительная.

#### **Клиническое применение**

Препарат включен в список Жизненно необходимых и важней-

ших лекарственных препаратов, утвержденных в 2014 году.

Амикацин около 20 лет успешно применяется для лечения резистентных форм туберкулеза в составе комбинированных схем терапии (является препаратом II ряда).

Вводится внутривенно (предпочтительно путем капельной инфузии) и внутримышечно.

Для взрослых и детей старше 6 лет вводят в дозе 15 мг/кг в два приема. Максимальные дозы для взрослых до 15 мг/кг/сут, но не более 1,5 г/сут. могут быть использованы при угрожающих жизни инфекциях.

Для новорожденных и детей до 6 лет начальная суточная доза составляет 10 мг/кг, которую вводят в два приема, затем по 7,5 мг/кг каждые 12 часов. Новорожденным и детям до 6 лет начальная доза 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 12 ч.

При нарушении выделительной функции почек необходимо снижение дозы или увеличение интервалов между введениями.

#### **Безопасность применения**

Амикацин обычно переносится хорошо. Аллергические реакции нетяжелые и встречаются реже, чем на антибиотики других химических групп. Из важнейших проявлений побочного действия следует отметить следующие:

*Нефротоксическое действие:* проявляется повышенной жаждой, потерей аппетита, тошнотой,

рвотой, повышением уровня креатинина в крови, протеинурией и олигурией. Особо предрасположены к развитию нефротоксических эффектов больные с тяжелой фоновой патологией, находящиеся в отделениях интенсивной терапии. В качестве мер профилактики развития этих эффектов у таких больных можно выделить: коррекция гиповолемии; увеличение почечного кровотока; терапевтический мониторинг концентраций в крови антибиотика; контроль диуреза (не менее 1 л в сутки); коррекция режима дозирования с учетом массы тела и функции почек; введение суточной дозы амикацина в один прием.

*Ототоксичность:* проявляется снижением слуха, шумом, звоном, гудением или ощущением заложенности в ушах. Мера профилактики – периодическая аудиометрия (каждые 4—5 дней).

*Вестибулотоксичность:* нарушение координации движений, головокружение, тошнота, рвота. Меры профилактики: контроль функции вестибулярного аппарата с проведением специальных проб.

*Нейротоксическое действие:* подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, судороги. Иногда отмечается головная боль, сонливость.

*Нервно-мышечная блокада (встречается редко):* угнетение дыхания с возможностью паралича дыхательных мышц. Меры помощи:

внутривенное введение хлорида кальция или антихолинэстеразных препаратов.

Были проведены специальные исследования *in-vivo* ототоксичности и нефротоксичности амикацина [51, 53].

Так, у крыс, получавших амикацин в дозах 100 и 200 мг/кг/сутки в течение 7 дней, уровень клубочковой фильтрации, измеренный по клиренсу инулина, уменьшался с увеличением дозы антибиотика. После 7-ми дневного курса аминогликозида в режиме 200 мг/кг/сутки, у животных развивалась ацидурия и глюкозурия, что свидетельствовало о нарушении реабсорбции глюкозы в проксимальных отделах канальцев. В другом исследовании у крыс линии Sprague-Dawley, получавших подкожно 100 мг/кг амикацина в сутки, уже через 4 дня в сыворотке крови повышались концентрации мочевины и креатинина, параллельно снижалась плотность мочи на фоне снижения уровня клубочковой фильтрации. Реабсорбция воды, тем не менее, не уменьшалась. Ультрамикроскопическое исследование верифицировало изменения на уровне биохимии органелл тубулярного эпителия. В другой серии опытов крысам линии Sprague-Dawley подкожно вводили аминогликозид в дозах 50, 100 или 150 мг/кг/сутки (физ. р-р – контрольной группе). В течение 14-ти дневного

эксперимента у животных исследуемых групп развивались снижение осмоларности мочи и легкая или умеренная полиурия. Во 2 и 3 группах с 3 дня отмечали протеинурию, повышение азота креатинина и мочевины сыворотки крови. Гистологическое исследование выявляло дозозависимое поражение проксимальных канальцев, слущивание омертвевшего эпителия в просвет трубочек, в эпителии канальцев – вакуолизацию и увеличение содержания в цитоплазме лизосом, повреждение щеточной каемки, местами – апоптоз клеток.

Интраперитонеальное введение амикацина в дозах 5, 10 и 25 мг/кг/сутки в течение 14 дней хорошо переносилось животными, значимого нарушения функции почек не отмечали. При гистологическом исследовании в эпителии проксимальных канальцев выявляли пролиферацию лизосом, снижение активности клеточных лизосомальных ферментов, что свидетельствовало об дисфункции этих органелл. Через 9 дней от начала эксперимента выявляли нарушение архитектоники канальцевого эпителия, местами – деструкцию щеточной каемки и некрозы.

Исследования ототоксичности амикацина проводились на обезьянах, которым в/м вводили антибиотик в дозах 25 или 100 мг/кг в сутки в течение 35 дней. У всех

животных отмечали нарушения слуха, связанные со снижением чувствительности к высокочастотным звуковым сигналам, но без поражений вестибулярного аппарата. Патогистологическое исследование внутреннего уха (кортиевого органа) и *crista ampullaris* выявило дозозависимые изменения в клетках реснитчатого эпителия в виде вакуолизации цитоплазмы, потери части ресничек, уменьшении клеток в размерах, тогда как повреждения зоны макулы были слабо выражены.

### Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 мг активного вещества во флаконах вместимостью 10 мл.

Для стационара:

- 50 флаконов в коробке из картона.

**Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом Инструкции по применению!**

## КАНАМИЦИН

(Регистрационное удостоверение ЛС-000348)

МНН. Канамицин

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г, 1 г

Канамицин – антибиотик из группы аминогликозидов. Бактериостатическое действие канамицина

похоже на действие стрептомицина и опосредовано нарушением синтеза белков бактериальной клеткой за счет блокировки специфических протеинов рибосом и препятствования правильному включению аминокислот в растущую полипептидную цепь. Помимо доказанной активности в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, Канамицин *in vitro* активен в отношении большинства штаммов продуцирующих и непродуцирующих пенициллиназу *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Providencia* spp., *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., включая *Citrobacter freundii*, большинства штаммов индопозитивных и индолнегативных *Proteus* spp., в том числе устойчивых к другим антибиотикам.

На микобактерии канамицин действует несколько слабее, чем стрептомицин, однако он способен эффективно влиять штаммы возбудителя, устойчивые к стрептомицину, парааминосалициловой кислоте (ПАСК), изониазиду и другим противотуберкулезным лекарственным средствам, кроме виомицина. Это свойство канамицина определяет его ценность для лечения больных с устойчивостью микобактерий туберкулеза к ПТП I группы.

### **Фармакокинетика**

После внутривенного или внутримышечного введения канамицин распределяется во многие органы и ткани; проникает в плевральную полость, лимфатическую, синовиальную и перитонеальную жидкости, бронхиальный секрет и желчь. Высокие концентрации препарата обнаруживаются в органах с хорошим кровоснабжением: легких, печени, миокарде, селезенке, почках (накапливается в корковом слое); низкие – в мышцах, жировой ткани и костях, спинномозговой жидкости при неповрежденных менингеальных оболочках (при воспалении мозговых оболочек концентрация препарата в спинномозговой жидкости достигает 30-60 % от плазменных). Отмечена способность препарата накапливаться внутриклеточно. Проходит через плаценту – обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

Канамицин не метаболизируется. Выводится почками путем клубочковой фильтрации преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения у взрослых составляет 2-4 ч, у новорожденных – 5-8 ч, у детей более старшего возраста – 2,5-4 ч. Конечный же период полувыведения – более 100 ч за счет длительного высвобождения препарата из внутриклеточных депо.

### **Клиническое применение**

Согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 28 октября 2013 г. N 795н г. «Об утверждении перечня закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, и диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобактерии туберкулеза и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в субъектах Российской Федерации», канамицин входит в перечень закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Препарат включен в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный в 2014 году.

При туберкулезе препарат применяется в составе комплексной терапии. Суточная доза препарата

определяется формой и фазой процесса и его переносимостью больным.

Канамицин может вводиться внутривенно капельно, однако основной способ введения – внутримышечный. При необходимости вводят интраперитонеально, интратрахеально, интраплеврально, интракавернозно, в полости суставов.

Оптимальная доза для взрослых составляет 1 г 1 раз в сутки или по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом между введениями 12 ч. В некоторых случаях применяется режим дозирования, при котором 2 г препарата (суточная доза) вводят 2 раза в неделю.

Детям старше 1 месяца назначают по 15 мг/кг/сутки (но не более 0,5-0,75 г); введение продолжают 6 дней в неделю с перерывом на 7 день, в сутки.

Число циклов и общая продолжительность лечения определяется стадией и особенностями течения заболевания (обычно более 1 месяца).

Антибиотик можно вводить в плевральную полость при эпиемах, если в гное обнаруживаются микобактерий, устойчивые к другим туберкулостатическим средствам, а также смешанная микробная флора (для местного подведения 0,5 г препарата растворяют в 20 мл воды для инъекций). Терапевтический

эффект наблюдается также при введении раствора Канамицина в казеозно размягченные лимфатические узлы, расположенные поверхностно, в свищи прямой кишки при туберкулезном парапроктите. Местное введение препарата обычно не сопровождается ото- или нефротоксическим действием.

Интраперитонеально (внутрибрюшинно): только взрослым при перитоните и при контаминации брюшной полости содержимым толстой кишки во время операции – 0,5 г препарата растворяют в 20 мл.

При почечной недостаточности доза или режим введения корректируются, исходя из содержания креатинина в плазме крови.

#### **Безопасность применения**

Канамицин противопоказан при повышенной чувствительности к аминогликозидам в анамнезе; большим с терминальной стадией хронической почечной недостаточности; при неврите VIII пары черепных нервов; в период новорожденности (детям в возрасте до 1 мес.), а также недоношенным новорожденным.

Препарат назначают с осторожностью пациентам с миастенией, паркинсонизмом, страдающим ботулизмом, а также пожилым больным и пациентам с хронической почечной недостаточностью.

При беременности применение Канамицина противопоказано.

При применении канамицина особую клиническую значимость представляют следующие нежелательные реакции:

*со стороны нервной системы:* 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);

*со стороны мочевыделительной системы:* нефротоксичность (увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия, азотемия).

### **Форма выпуска**

Порошок для приготовления раствора для инъекций 0,5 г, 1,0 г активного вещества во флаконах стеклянных вместимостью 10 мл.

*Для стационаров:*

- 10 флаконов с инструкцией по применению в коробке из картона;
- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона.

***Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом Инструкции по применению!***

## **ФТОРХИНОЛОНЫ**

Фторхинолоны – антимикробные химиопрепараты широкого спектра действия, которые стали применяться для лечения туберкулеза сравнительно недавно. Имея оптимальную фармакокинетику (включая высокие внутриклеточные концентрации), хорошую переносимость при длительном применении, фторхинолоны представляют большой интерес для лечения больных туберкулезом в комбинации с другими ПТП.

Механизм действия фторхинолонов на микробактериальную клетку принципиально отличается от механизма действия известных ПТП, поэтому, не обладая перекрестной активностью с противотуберкулезными препаратами других групп, они действуют бактерицидно в отношении как чувствительных, так и устойчивых к ПТП микобактерий. В комбинациях с рифампицином, изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом фторхинолоны демонстрируют синергидный или аддитивный эффект. Кроме высокой бактерицидной активности в отношении туберкулезных микобактерий и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях (особенно в легких, в клетках фагоцитарной системы), данные препараты имеют низкую частоту нежелательных реакций, что существенно при

проведении длительных курсов комбинированной химиотерапии. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам развивается нечасто и довольно медленно.

Проведенные в последнее время контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких IIb режимом химиотерапии с использованием в интенсивной фазе лечения изониазида, рифампицина, пипразинамида, этамбутола, фторхинолона и канамицина. Полученные данные свидетельствуют о том, что в течение 3 мес. лечения удается добиться прекращения бактериовыделения практически в 100% случаев. При этом использование IIb режима химиотерапии позволяло преодолевать полирезистентность МБТ к изониазиду в сочетании с другими ПТП в 100% случаев, полирезистентность к рифампицину в сочетании с другими ПТП в 95% и МЛУ в 45%. Частота неустраняемых побочных реакций не превышала 5% [4, 5, 6].

Фторхинолоны также могут использоваться в индивидуальных режимах химиотерапии у больных туберкулезом легких с тяжелыми сопутствующими заболеваниями – ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями печени, почек, нервной

и сердечно-сосудистой системы, больных с наркоманией и алкоголизмом, а также больных пожилого и старческого возраста, при которых некоторые основные ПТП не показаны вследствие высокого риска развития нежелательных реакций [4]. Например, фторхинолоны применяют у пациентов с тяжелой патологией печени, в том числе острым гепатитом, при которой рифампицин противопоказан.

Из-за высокой бактерицидной активности, хорошей переносимости и относительно низкой стоимости фторхинолоны являются незаменимыми препаратами II ряда для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [21]. В настоящее время в лечении МЛУ-ТБ предпочтение отдается **левофлоксацину**, а моксифлоксацин рекомендуется применять при ШЛУ-ТБ.

При МЛУ-ТБ фторхинолоны назначаются на протяжении всего курса лечения как в интенсивной фазе, так и в фазе продолжения, т.е. в течение 20–24 мес. непрерывной терапии.

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН

(Регистрационное удостоверение ЛСР-001900/10)

МНН. Левофлоксацин

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий 5 мг/мл

### **Фармакологические свойства**

Левофлоксацин, представитель

III поколения хинолонов, наиболее часто используемый фторхинолон во фтизиатрии, является оптически активным левовращающим изомером офлоксацина – L-офлоксацином (S- (-)-энантиомер). По своим антимикробным свойствам левофлоксацин [L-офлоксацин] в 8-128 раз более активнее, чем D-офлоксацин, и в 2-4 раза более активнее, чем смесь L и D изомеров (офлоксацин) [36, 38, 75].

Подобно другим фторхинолонам, левофлоксацин имеет атом фтора в позиции С-6 хинолонового ядра [30], а также содержит пиперазиновую группу в позиции С-7. Именно пиперазиновая группа определяет высокую активность антибиотика в отношении грамотрицательных бактерий [82].

Механизм бактерицидного действия левофлоксацина опосредован ингибированием субъединиц бактериальных ферментов-топоизомераз II типа – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, участвующих в синтезе и репликации бактериальных ДНК [63]. Учитывая различные с другими антибиотиками мишени действия, левофлоксацин высокоэффективен при инфекционных процессах, вызванных штаммами микроорганизмов, устойчивыми к другим антибактериальным химиопрепаратам.

Активность левофлоксацина против *Mycobacterium tuberculosis*

(*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) не уступает (МПК 0,5-0,75 мг/л), а в отношении некоторых штаммов превосходит офлоксацин – левофлоксацина составляли, офлоксацина (МПК 0,75-1 мг/л). В комбинациях с противотуберкулезными препаратами левофлоксацина действует синергично в отношении большинства *M. tuberculosis*, в том числе внутриклеточно расположенных возбудителей [23, 73]; также в отношении микобактерий туберкулеза характерен выраженный ПАЭ антибиотика продолжительностью 3,3 часа. Левофлоксацин высокоактивен в отношении некоторых быстро растущих микобактерий (*M. kansasii*, *M. fortuitum*), для которых МПК составляют от 0,1 до 0,39 мг/л. По действию на комплекс *Mycobacterium avium* – *intracellulare* и на *M. chelonae* препарат, так же как и офлоксацин, слабо активен: МПК 25->50 мг/л [44].

### Фармакокинетика

Через 60 мин после начала внутривенной инфузии 500 мг и 90 мин – 750 мг левофлоксацина в сыворотке крови достигаются максимальные концентрации антибиотика, составляющие 6,2 мг/л и 11,5 мг/л, соответственно [71, 72]. Фармакокинетика антибиотика описывается линейной моделью. Основные фармакокинетические параметры, по данным обзорных работ, представлены в таблице 3.

При многократных введениях концентрации в междозовый интервал не опускаются ниже 0,6 мг/л и 1,3 мг/л, соответственно, после инфузий 500 мг и 750 мг. Примечательно, что биодоступность формы левофлоксацина для перорального приема составляет 99%, а фармакокинетический профиль при в/в и пероральном приемах идентичен. Поэтому, при возможности больного принимать препарат per os внутривенные инфузии могут быть заменены на таблетки или суспензию.

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, проявляет зависимый от концентрации бактерицидный эффект – чем выше концентрации препарата в биологических жидкостях и очаге инфекции в какой-то определенный промежуток времени, тем эффективнее происходит эрадикация бактерий. Левофлоксацин, в сравнении с другими фторхинолонами, обеспечивает наиболее высокие показатели  $C_{max}$ , величины площади под фармакокинетической кривой (AUC), значения  $C_{max}$ ,  $C_{max}/MПК$  и  $AUC/MПК$ . Это чрезвычайно важно для эффективного бактерицидного действия антибиотика, что, наряду со стабильностью препарата к метаболизму, высокой внутриклеточной проницаемостью и выраженному ПАЭ позволяет применять его для лечения инфекционного процесса любой локализации назначением всей суточной дозы в

один прием. При тяжелых формах генерализованных процессов и осложненном течении инфекции по показаниям левофлоксацин назначается два раза в сутки (с интервалом 12 ч).

Левофлоксацин хорошо распределяется во многих органах, тканях и жидкостях организма, проникает и накапливается в клетках – нейтрофилах и макрофагах. В концентрациях, в несколько раз превышающих сывороточные, определяется в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, секрете бронхиол и альвеол, мокроте, ткани желчного пузыря, желчи, тканях половых органов, коже; на уровне сывороточных концентраций или несколько ниже левофлоксацин определялся в жидкости кожного волдыря (интерстициальной жидкости) и слюне [1]. Пенетрация через гематоэнцефалический барьер зависит от выраженности воспаления оболочек мозга: в норме показатель ликвор/сыворотка у человек составляет, в среднем, 0,16 [33]. По другим данным, после многократных в/в инфузий 500 мг препарата больным с бактериальным менингитом или вентрикулостомиями, пенетрация через ГЭБ составляет до 47% [68]. Для сравнения: согласно обзорам, пенетрация офлоксацина через ГЭБ на фоне воспаления оболочек мозга составляет от 28 до 75% (от одновременных концентраций в сыворотке).

Небольшие количества левофлоксацина выделяются с грудным молоком [20].

От 24% до 38% от введенной дозы связывается с альбуминами плазмы.

Незначительная часть от введенной дозы левофлоксацина метаболизируется с образованием метаболитов, обладающих очень слабой активностью. В метаболизме препарата не участвуют ферменты системы цитохрома. В неизменном виде, а также (малая часть) в виде метаболитов подвергается ренальной экскреции путем клубочковой фильтрации и активной тубулярной секреции. Элиминация через кишечник при в/в введении незначима.

Период полувыведения при в/в и пероральном введении одинаков – от 6 до 8 часов. У больных с почечной недостаточностью период полувыведения существенно удлиняется: при клиренсе креатинина ( $Cl_{cr}$ ), равном 20–49 мл/мин, он составляет 27 часов, при  $Cl_{cr} < 20$  мл/мин – 35 часов. Это требует коррекции доз и режимов введения у больных с нарушением функции почек.

### **Клиническое применение**

Левофлоксацин широко применяется в схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, а также при непереносимости противотуберкулезных препаратов первого ряда. Эффективность режимов с использованием комбинаций

левофлоксацина с другими противотуберкулезными препаратами подтверждена рядом клинических исследований [28, 32, 50, 81, 83].

Согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 28 октября 2013 г. N 795н г. «Об утверждении перечня закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, и диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобактерии туберкулеза и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в субъектах Российской Федерации», левофлоксацин входит в перечень закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Включен в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утвержденный Правительством Российской Федерации в 2014 году.

В зависимости от тяжести заболевания, Левофлоксацин вводят внутривенно капельно по 500 мг 1 или 2 раза в сутки. У пациентов с почечной недостаточностью производят коррекцию дозы и интервала между введениями в зависимости от клиренса креатинина.

По данным клинических рекомендаций IDSA, ATS и CDC, парентеральная терапия левофлоксацином может проводиться на ранних этапах лечения тяжелых форм туберкулеза, с дальнейшим переходом на прием таблетированной формы препарата.

### **Безопасность**

Согласно результатам доступных домаркетинговых и постмаркетинговых клинических исследований, левофлоксацин рассматривается как малотоксичный фторхинолон с хорошей переносимостью взрослыми больными и рядом преимуществ сравнительно с другими антибиотиками этой группы. Общая частота побочных реакций при применении левофлоксацина составила 3,3% [7, 30]. В ходе II и III фаз клинический испытаний переносимость левофлоксацина была оценена у 5388 больных при применении его в дозах 250 или 500 мг в сутки в один или в два приема в течение 7-10-14 дней; при дозе 500 мг/сут в течение 14 дней. По опубликованным данным, частота побочных реакций в процессе этих испытаний находилась в преде-

лах 2-9,9% [49, 57]. В ходе IV фазы (многоцентровые клинические исследования), включившей 11146 больных с инфекциями различной этиологии и локализации, частота нежелательных реакций составила 1,2% (178 случаев на 11146 наблюдений). Через 3 года после начала широкого клинического применения левофлоксацина было получено 915 сообщений о нежелательных реакциях на антибиотик. По характеру эти реакции соответствовали возможным побочным реакциям на офлоксацин.

Левофлоксацин, по сравнению с другими фторхинолонами, отличаются наиболее благоприятные показатели переносимости и наиболее низкая частота побочных эффектов [18].

Тяжелые анафилактические реакции (отек Квинке, анафилактический шок) описаны только как единичные случаи при парентеральном введении левофлоксацина. С чаще встречались кожная сыпь, бронхоспазм, кожный зуд.

Реакции со стороны ЖКТ, чаще наблюдающиеся при пероральном приеме левофлоксацина, заключались в диарее (1,2%), метеоризме (0,5%), болях в животе (0,3%), диспептических реакций или изменении вкусовых ощущений (0,2-0,3%), рвоте (0,2%). Транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови также встречалось достаточно редко – от 0,3 до 1,5% случаев.

Изменения со стороны ЦНС носили обратимый функциональный характер и проявлялись в головной боли, головокружением, нарушением сна (бессонницей), возбуждением. В клинических исследованиях судорожные реакции и случаи сотрого нарушения психики не описаны. За два года постамаркетинговых наблюдений частота тяжелых нежелательных реакций со стороны ЦНС описана только у 4 больных на 100000 случаев использования левофлоксацина [18]. По сравнению с другими фторхинолонами, снижение судорожной активности наименее характерно для левофлоксацина [14].

Удлинение QT -интервала при использовании левофлоксацина наблюдалась в единичных случаях: 0,2-0,3 на 100 000 случаев применения антибиотика [18]. Однако, в аннотации к препарату рекомендовано назначать его с осторожностью пациентам с предрасположенностью к желудочковой тахикардии и при назначении других лекарственных средств, удлиняющих QT -интервал [43], таких, как антиаритмики классов IA (прокаинамид) или III (амиодарон).

Случаи тенденитов при терапии левофлоксацином встречались крайне редко. Не описано ни одного случая разрывов сухожилий. Однако, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном

назначении левофлоксацина и стероидов.

Описанные в экспериментах на неполовозрелых животных нарушения развития хрящевой ткани в клинической практике не наблюдались. По аналогии с другими фторхинолонами, можно предполагать, что фторхинолон-опосредованные артропатии связаны не с повреждением ткани хряща, а с развитием синовитов и синовииопатий, протекающих без повреждения хрящевой ткани [8]. В настоящее время левофлоксацин противопоказан детям в период формирования костно-суставной системы [8].

Левофлоксацин не оказывает влияние на кинетику препаратов ксантинового ряда, в том числе теofilлина, что важно при применении антибиотика для лечения инфекций дыхательных путей.

#### **Форма выпуска.**

Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 100 мл в бутылке стеклянные или контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами вместимостью 100 мл.

Для стационаров:

- 12 бутылок в ящике из картона;
- 12 контейнеров полимерных в ящике из картона.

***Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом Инструкции по применению!***

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТАБЛИЦЫ

### Кратность применения и суточные дозы ПТП у взрослых [12]

Препарат	Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)		
	33–50 кг	51–70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Пиразинамид	1000–1500 мг	1500–2500 мг	2000–2500 мг
Этамбутол	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
Канамидин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин	500–750 мг	750 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Капреомицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Циклосерин	500 мг	500–750 мг	750–1000 мг
Теризидон	600 мг	600–900 мг	900 мг
Аминосалициловая кислота	8 г	8–12 г	12 г
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю (не более 6 месяцев)		
Линезолид	600 мг	600 мг	600–1200 мг
Амоксициллина клавуланат	1500 мг	1500–1750 мг	1500–1750 мг
Кларитромицин	750 мг	1000 мг	1000 мг
Имипенем/ циластатин	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов
Меропенем	1000 мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов

**Кратность применения и суточные дозы ПТП у детей [12]**

Препарат	Суточные дозы препаратов для детей и подростков	
	При ежедневном приеме мг/кг массы тела	Примечание
Пиразинамид	30–40	не более 2000 мг в сутки
Этамбутол	20–25	не более 2000 мг в сутки
Канамицин	15–20	не более 1000 мг в сутки
Амикацин	15–20	не более 1000 мг в сутки
Капреомицин	15–20	не более 1000 мг в сутки
Протионамид	15–20	не более 1000 мг в сутки
Левифлоксацин	7,5–10	не более 750 мг в сутки
Моксифлоксацин	7,5–10	не более 400 мг в сутки
Циклосерин	10–20	не более 1000 мг в сутки
Теризидон	10–20	не более 1000 мг в сутки
Аминосалициловая кислота	150	не более 12000 мг в сутки
Линезолид	10–20, дважды в день	не более 300 мг один или два раза в день

**Коррекция противотуберкулезной химиотерапии  
при почечной недостаточности [12]**

<b>Препарат</b>	<b>Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе</b>
Пиразинамид	25–35 мг/кг/день 3 раза в неделю
Этамбутол	15–25 мг/кг/день 3 раза в неделю
Офлоксацин	600–800 мг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750–1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в день
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*
Протионамид	250–500 мг в день
Этионамид	250–500 мг в день
Аминосалициловая кислота**	4 г 2 раза в день
Капреомицин	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю***
Канамицин	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю***
Амикацин	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю***

\* Приемлемость дозы 250 мг точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

\*\* Натриевая соль аминсалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована больным с почечной недостаточностью.

\*\*\* Возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

## Используемая литература:

1. Буданов С.В., Васильев А.Н., Смирнова Л.Б. Первый «дыхательный» фторхинолон в терапии бактериальных инфекций. Принцип фармакодинамики и оптимизация режимов применения. Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46 (7): 38-46.
2. Мишин В.Ю. Лекарственноустойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. Пульмонология 2001; 4:40-46.
3. Мишин В.Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины. // Consilium medicum.-2008.-N 3.-С.20-25.
4. Мишин В.Ю., Кононец А.С, Голубева Л.И. Эффективность и переносимость нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Рус. мед. журн. 2007; 15, 18 (299): 1302%5.
5. Мишин В.Ю., Кононец А.С, Мохирева Л.В. и др. Эффективность нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов в лечении больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Материалы научной сессии, посвященной 85%летию ЦНИИТРАМН «Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких». М., 2006; с. 109-110.
6. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызван-ного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Пробл. туб. 2002; 12: 18-23.
7. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность antimикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие побочные реакции. Инфекции и antimикробная терапия. 2001; 3 (1): 4-13.
8. Постников С.С, Семькин С.В., Ефременкова О.В. и др. К вопросу о безопасности офлоксацина. Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44 (10): 20-21.
9. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 (ред. от 29.10.2009) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (доступно [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100873/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100873/)).
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 28 октября 2013 г. N 795н г. «Об утверждении перечня закупаемых за счет иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (второго ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, и диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобактерии туберкулеза и мониторинга лечения больных туберкулезом с множественной устойчивостью возбудителя в субъектах Российской Федерации» (доступно <http://www.rg.ru/zakon/2013/12/15.html>).

11. Туберкулез в Российской Федерации. 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. М., 2012. 246 с.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014.
13. Хоменко А.Т. Химиотерапия туберкулеза легких. М, 1980.
14. Akahane K., Tsutomi Y., Kimura Y. et al. Levofloxacin, an optical isomer of ofloxacin, has attenuated epileptogenic activity in mice and inhibitory potency in GABA receptor binding. *Chemotherapy*, 1994; 40: 412-417.
15. Anonymous. Clinical comparison of capreomycin and kanamycin, with special reference to the effects of CPM in the KM-resistant cases. *Saishin Igaku*. 1968 Nov 10;23(11):2400-4.
16. Aquinas M, Citron KM. Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years chemotherapy. *Tubercle*. 1972 Sep;53(3):153-65.
17. Ariza J, Gudiol F, Pallares R et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin: a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1992; 117:25-30.
18. Ball P, Mandel L, Niki Y. et al. Comparative tolerability of new fluoroquinolone antibacterials. *Drugs Safety*, 1999; 21 (5): 407-421.
19. Bermudez RH, Lugo A, Ramirez-Ronda CH et al. Amikacin sulfate levels in human serum and bile. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; 19:352-4.
20. Cahill JB, Bailey EM, Chien S et al. Levofloxacin secretion in breast milk: a case report. *Pharmacotherapy*; 2005; 25:116-8.
21. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect Dis*. 2010. № 10. P. 621–629.
22. Canis F, Husson MO, Turck D et al. Pharmacokinetics and bronchial diffusion of single daily dose amikacin in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 39:431-3.
23. Cappelletty D.M. Treatment of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in a new pharmacokinetic in vitro intracellular infection model. 39<sup>th</sup> Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 1000.
24. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., Harris S.R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R.D., Brown T., Drobniowski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat Genet*. 2014 Mar;46(3):279-86.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection—New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 50:289-91.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50:733-5.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993; 42(RR-7):1-8.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52(No. RR-11):1-77.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50:909-19.
30. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1994; 47:677-700.
31. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis: nine years experience. *Ann Intern Med.* 1986; 104:7-12.
32. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1998; 26:1148-58.
33. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.*, 1997; 32 (2): 101-119.
34. Gaillard JL, Silly C, Le Masne A et al. Cerebrospinal fluid penetration of amikacin in children with community-acquired bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:253-5.
35. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs.* 1982; 23:56-74.
36. Gootz T.D., Brighty K.E. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In «The Quinolones», 2<sup>nd</sup> ed., Ed. Andriole V.T., London, New-York, Academic Press, 1988; 29-80.
37. Hansbrough JF, Clark JE, Reimer LG. Concentrations of kanamycin and amikacin in human gallbladder bile and wall. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 20:515-7.
38. Hayakawa I., Atarshi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986; 29: 163-164.
39. Heifets LB. Antimycobacterial drugs. *Semin Respir Infect.* 1994 Jun;9(2):84-103.
40. Ho Yll, et al. In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 27–32.
41. Holdiness MR. Adverse cutaneous reactions to antituberculosis drugs. *Int J Dermatol.* 1985; 24:280-5.

42. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. *Med Toxicol.* 1987 Jan-Feb;2(1):33-51.
43. Iannini P.B. Levofloxacin delays cardiac repolarization (QT and QTc) in hospitalized patients. 22<sup>nd</sup> Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P.17006.
44. Kawahara S., Todo A., Nagare H. et al. Combination of in vitro antimycobacteria activity of sparfloxacin and other new quinolones. 19<sup>th</sup> Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; Abstracts: N 1169.
45. Kihara M, Ikeda Y, Takagi N et al. Pharmacokinetics of single-dose intravenous amikacin in critically ill patients undergoing slow hemodialysis. *Intensive Care Med.* 1995; 21:348-51.
46. Kozlova NV, Dzhumayev B, Stepanian ES, Kaminskaia GO. Experimental and clinical study test of capreomycin. *Antibiotiki.* 1976 Jul;21(7):650-4.
47. Lehmann, J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1946; 1(6384): 15.
48. Levantine A, Almeyda J. Drug reactions. 18. Cutaneous reactions to antituberculous drugs. *Br J Dermatol.* 1972 Jun;86(6):651-5.
49. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 352-364.
50. Marra F, Marra CA, Moadebi S et al. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events. *Chest.* 2005; 128:1406-13.
51. Matsumoto H, Samura K, Nakata Y, et al. Studies on the toxicity of amikacin (BB-K8), I. Acute toxicity and subacute toxicity in rats (author s transl). *Jpn J Antibiot.* 1975 Aug; 28(4):415-34.
52. Monroe J, Pecora DV, Yegian D. The use of capreomycin in combined antibacterial therapy and early surgery in so-called treatment failures of pulmonary tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1966 Apr 20;135(2):1074-8.
53. Nakamura K, Akutsu S, Matsumoto H, Samura K, Nakata Y, Asano M, Hirata A, Ishikawa H, Matsuzaki M. Toxicological study of amikacin following intravenous drip infusion. 1. Acute toxicity in rats, rabbits and dogs, and subacute toxicity in rabbits. *Jpn J Antibiot.* 1982 Aug;35(8):2048-67.
54. Nodieva A., Jansone I., Broka L. et al. Recent nosocomial transmission and genotypes of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14 (4). – P. 427-433.
55. Maggi N, Pasqualucci CR, Ballotta R, Sensi P. Rifampicin: a new orally active rifamycin. *Chemotherapy.* 1966;11(5):285-92.
56. Nyirenda R, Gill GV. Stevens-Johnson syndrome due to rifampicin. *Br Med J.* 1977; 2:1189.
57. O'Donnell J.A., Gelone S. P. Fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. North Amer.*, 2000; 14 (2).
58. Otrady T., Lambert H. P., Finch R. G., Greenwood D. Antibiotics and Chemotherapy. Antiinfective agents and their use in therapy. New York 1997; 987.
59. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent

- tuberculosis infeciton in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:1175-1209.
60. Perronne C, de Truchis P. Multidrug-resistant tuberculosis. Epidemiology, treatment, prevention and diagnostic research. *Rev Med Interne*. 1995;16(7):547-52.
  61. Pijck J, Hallynck T, Soep H et al. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency: relation of half-life and creatinine clearance. *J Infect Dis*. 1976; 134(Suppl):S331-41.
  62. Preston SL, Briceland LL. Intrathecal administration of amikacin for treatment of meningitis secondary to cephalosporin-resistant *Escherichia coli*. *Ann Pharmacother*. 1993; 27:870-3.
  63. Quinolone Antimicrobial Agents, 2<sup>nd</sup> ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S., Washington, 1993; pp.549.
  64. Rüsç-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol*. 2006 Mar;44(3):688-92.
  65. Santre C, Georges H, Jacquier JM et al. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39:264-7.
  66. Schütz I, Radenbach KL, Bartmann K. The combination of ethambutol, capreomycin and a third drug in chronic pulmonary tuberculosis with bacterial polyresistance. *Antibiot Chemother*. 1970;16:43-58.
  67. Smeltzer BD, Schwartzman MS, Bertino JS. Amikacin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32:236-40.
  68. Scotton PG, Pea F, Giobbia M et al. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:e109-11.
  69. Shah GM, Kirschenbaum MA. Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner Electrolyte Metab*. 1991;17(1):58-64.
  70. Smith C, et al. Incidence and risk factors for drug intolerance and association with incomplete treatment for tuberculosis: analysis of national case registers for England, Wales and Northern Ireland, 2001-2010. *Thorax*. 2014 Oct;69(10):956-8.
  71. The New Generation of Quinolones Eds. Siporin C., Heifetz C.L., Domagala J.M. New-York, London, 1990; pp. 422.
  72. The Quinolones. Second ed., Ed. Andriole V.T., London, New-York, 1998; pp.441.
  73. Tomioka H., Sato K., Akaki T, et al . Antimicrobial activities of claritromycin, levofloxacin and KRM-1648 against *M. tuberculosis* and *M. avium-intracellulare* in mono Mac-6 macrophage and a-549 lung epithelial cell. 21<sup>st</sup> Intern. Congr. Chemother., Birmingham, 1999; Abstracts: N P403.
  74. Tsagropoulou-Stinga H, Matak-Emmanouilidou T, Karida-Kavalioti S et al. Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis

- treated with isoniazid-rifampin. *Pediatr Infect Dis*. 1985; 4:270-3.
75. Une T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988; 32: 1336 – 1340.
76. US Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 2001 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons with human immunodeficiency virus. From the US Department of Health and Human Services HIV/AIDS Information Services (AIDSinfo) website (<http://aidsinfo.nih.gov>).
77. Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 May; 8(5):560-7
78. Wehrheim W. Modern view points on the therapy of urogenital tuberculosis. *Z Urol Nephrol*. 1973 Aug;66(8):627-30.
79. Wenglow sky S., et al. Capreomycin derivatives and their activity against Gram Positive bacteria including methicillin resistant *S. aureus*. Abstract Book of the 37<sup>th</sup> ICCAC, 1997. F-34.
80. WHO. Global tuberculosis control: WHO report 2011, 258 p. WHO/HTM/TB 2011.16.
81. Yew WW, Chan CK, Leung CC et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Chest*. 2003; 124:1476-81.
82. Zhanel GC, Ennis K, Vercaigne L et al. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 2002. 62:13-59.
83. Ziganshina LE, Vizel AA, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Jul 20:CD004795.