

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения

Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов

**Учебное пособие
Издание третье, дополненное**

Авторы:

Баласанянц Гоар Сисаковна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-методического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный фтизиатр Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга;

Суханов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.

Рецензенты:

Н. Е. Казимирова – заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

С. В. Оковитый – заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

В учебном пособии рассматривается проблема побочных реакций на противотуберкулезные препараты, механизмы их развития, вопросы взаимодействия препаратов в организме больного туберкулезом при длительном их приеме и, наконец, представлены современные, наиболее эффективные методы и средства, используемые в профилактике и устранении нежелательных эффектов химиотерапии туберкулеза

Учебное пособие предназначено для медицинских работников различного профиля: фтизиатров, инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики, клинических фармакологов, а также средних медицинских работников, занимающихся проблемой туберкулеза.

Утверждено в качестве учебного пособия научной проблемной комиссией ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, протокол № 11 от «04» июля 2014 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Противотуберкулезные препараты и побочные реакции при туберкулезе.....	7
Аллергические побочные реакции	13
Лечение аллергических побочных реакций	18
Токсические побочные реакции	20
Лечение токсических побочных реакций	43
Заключение.....	50
Тесты.....	51
Список рекомендуемой литературы	54
Приложение	57

Введение

Основная цель назначения лекарственного средства – избавление пациента от того или иного заболевания, т.е. восстановление его здоровья. Фармакологический эффект, который при этом оказывает лекарственное средство, называется лечебным и является проявлением его основного действия.

Однако при проведении лекарственной терапии достаточно часто возникают различные осложнения, обусловленные нежелательными влияниями лекарственных средств на организм пациента. Такие нежелательные эффекты обозначают термином «побочное действие лекарственного средства».

В соответствии с принятым в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определением к побочному действию относят «любую реакцию на лекарственное средство, вредную или нежелательную для организма, которая возникает при использовании его для лечения, диагностики или профилактики заболевания». По данным ВОЗ, осложнения лекарственной терапии находятся на пятом месте среди причин смертности в мире (после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, травм, болезней легких). В США в год регистрируется приблизительно 18 000 побочных реакций на лекарственные препараты на один миллион жителей, из них 7900 – серьезные, 380 – со смертельным исходом. От осложнений лекарственной терапии умирает до 200 тыс. человек в год (3200 смертей на 1 млн госпитализаций). 25% случаев экстренной госпитализации пациентов с побочными реакциями связаны с приемом лекарств на фоне алкоголя.

Частота развития побочных эффектов, обусловленных действием лекарственного средства, варьирует в достаточно широких пределах. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что чаще всего этот показатель колеблется от 10 до 20%. При приеме одновременно более пяти препаратов количество побочных реакций увеличивается до 50%.

Причины развития нежелательных реакций:

- использование не по показаниям, указанным в инструкции к лекарственному средству;
- повторное назначение (ранее уже развивалась нежелательная побочная реакция);
- недоучет противопоказаний;
- передозировка (абсолютная, относительная — назначение препарата без учета возраста и/или сопутствующей патологии);
- нарушение режима дозирования;
- нерациональная комбинация лекарственных средств;
- назначение лекарственного средства без учета анамнеза пациента;
- назначение лекарственного средства без учета его природы (алкалоиды, животного происхождения).

Причины возникновения побочных эффектов во многом обусловлены не только непосредственным действием лекарственного средства, но возрастом и полом больного, тяжестью его состояния и сопутствующими заболеваниями, длительностью приема и способом введения лекарственного средства, взаимодействием в организме (фармакодинамические и фармакокинетические) и т.д.

Единой классификации побочных эффектов лекарственных средств не существует, но с практической точки зрения их классифицируют следующим образом.

По тяжести клинических проявлений все побочные эффекты делятся на:

- легкие – не требующие специального лечения и, как правило, исчезающие при уменьшении дозы лекарственного средства;
- средней тяжести – требующие отмены препарата и в некоторых случаях проведения специального лечения;
- тяжелые – угрожающие жизни больного и требующие отмены препарата и проведения специального лечения;
- летальные.

Побочные реакции различной степени тяжести развиваются у 10-30% госпитализированных, у 40% амбулаторных больных и являются причиной от 6 до 16% случаев госпитализации. В странах Европы 10-25% бюджета больниц расходуется на лечение осложнений лекарственной терапии.

Побочные реакции можно подразделить на местные и системные.

Из них можно выделить первичные и вторичные, или опосредованные, реакции. К первичным побочным реакциям относятся реакции, обусловленные собственно воздействием лекарственного средства на организм пациента, – развитие язвы желудка на фоне применения нестероидного противовоспалительного лекарственного средства. К опосредованным побочным эффектам относятся эффекты, не связанные с непосредственным воздействием лекарственного средства на организм пациента, например, дисбактериоз, возникающий на фоне приема антибиотиков в результате подавления естественной микрофлоры кишечника.

Кроме того, можно выделить побочные эффекты, не зависящие от лекарственного средства и не связанные непосредственно с их фармакологическим действием. Такие эффекты могут быть обусловлены вредными привычками пациента, факторами внешней среды, генетическими особенностями, склонностью к аллергическим реакциям, полом, возрастом и т.д.

Существуют различные причины осложнений лекарственной терапии:

- нарушение режима лечения и правил применения лекарственных средств;
- качество медикаментов;
- ненадлежащее назначение медикаментов;
- самолечение.

Основными путями решения данной проблемы являются:

- производство и допуск на рынок только качественных лекарств;
- выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций; предоставление объективной независимой информации о лекарственном средстве;
- повышение профессионального уровня медицинских работников и образования населения в области лекарственных средств;
- ограничение перечня безрецептурных лекарственных средств.

Предупреждение побочных реакций лекарственных препаратов – важнейшая задача здравоохранения. Добиться значительного снижения риска проявления нежелательных эффектов лекарственной терапии позволяет усиление роли клинической фармакологии, внедрение приемов надлежащей практики назначения лекарств.

Противотуберкулезные препараты и побочные реакции при туберкулезе

Современная химиотерапия прочно заняла ведущее место в лечении больных туберкулезом.

Классификация противотуберкулезных препаратов (Международный противотуберкулезный союз) предполагает следующее разделение противотуберкулезных лекарств.

I. Наиболее эффективные препараты

Синтетический препарат изониазид (ГИНК),
антибиотик – рифампицин.

II. Препараты умеренной эффективности

Антибиотики: стрептомицин, канамицин, флоримицин (виомицин), фторхинолоны, циклосерин.

Синтетические препараты: этамбутол, этионамид, протионамид, пипразинамид.

III. Менее эффективные препараты

Синтетические препараты: ПАСК тибон (тиоацетазон)

В учебнике инфекционных болезней США 1997 года выделены следующие группы препаратов:

- препараты первой линии – изониазид, рифампицин, стрептомицин, пипразинамид и этамбутол;
- препараты второй линии – этионамид, циклосерин, капреомицин и канамицин;
- альтернативные препараты – рифабутин, амикацин, ципрофлоксацин и офлоксацин.

Проблема туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) «расширила» список лекарственных средств, используемых в терапии туберкулеза, и в руководстве ВОЗ по программному ведению лекарственно устойчивого туберкулеза (2007) противотуберкулезные препараты были сгруппированы следующим способом (см. табл. 1).

В последние годы появились два новых противотуберкулезных средства – перхлозон (Tr) и бедаквилин (Bq).

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных туберкулезом органов дыхания дана полная характеристика противотуберкулезных средств.

Химиотерапия позволяет в сложных современных эпидемиологических условиях добиться клинического излечения у больных туберкулезом различной локализации.

Таблица 1.

Группа 1. Противотуберкулезные препараты первого ряда для приема внутрь	Изониазид (H); рифампицин (R); этамбутол (E); пиразинамид (Z)
Группа 2. Инъекционные противотуберкулезные препараты	Стрептомицин (S); канамицин (Km); противотуберкулезные средства группы амикацина (Am); капреомицин (Cm); виомицин (Vi)
Группа 3. Фторхинолоны	Ципрофлоксацин (Cfx); офлоксацин (Ofz); левофлоксацин (Lfx); моксифлоксацин (Mfx) а; гатифлоксацин (Gfx) *
Группа 4. Противотуберкулезные препараты второго ряда, обладающие бактериостатическим действием и предназначенные для приема внутрь	Этионамид (Eto); протионамид (Pto); циклосерин (Cs); теризидон (Trd) **; ПАСК (PAS), тиацетазон (Th) б
Группа 5. Противотуберкулезные препараты неясной активности (не рекомендованы ВОЗ для рутинного использования у больных МЛУ ТБ)	Клофацимин (Cfx); амоксициллин/ клавуланат (Amx/Clv); кларитромицин (Clr); линезолид (Lzd)

Примечания:

* – препарат, ввиду своей высокой кардиотоксичности, не используется для лечения туберкулеза в РФ;

** – тиацетазон должен применяться только у больных с подтвержденным отрицательным результатом тестирования на ВИЧ, этот препарат не следует предпочитать другим препаратам из группы 4.

Одной из причин неэффективного лечения (отрывы от лечения) является отказ больных от продолжения лечения вследствие развития нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

Сами больные зачастую имеют низкий уровень социальных притязаний и нестойкую установку на продолжение лечения. В этой связи можно с определенной степенью уверенности говорить о роли побочных реакций в формировании туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. В данном контексте проблема нежелательных реакций во фтизиатрии перестает быть только медицинской проблемой, она становится социально-экономической проблемой. Поэтому знание клинических проявлений побочных реакций на противотуберкулезные препараты – одно из условий рациональной химиотерапии, профилактики побочных реакций, а также их устранения.

Частота развития побочных эффектов этиотропной терапии при туберкулезе колеблется от 13-17 до 62-65%. Такой широкий диапазон объясняется различием исследуемых групп по социальному и эпидемиологическому статусу, неодинаковой экологической обстановкой в различных регионах страны, что,

несомненно, сказывается на частоте возникновения нежелательных эффектов при противотуберкулезной терапии.

Таблица 2. Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)			
	До 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	Более 70 кг (та- кже тах доза)
Изониазид	4-6 мг/кг	200-300 мг	300-600 мг	600 мг
Рифампицин	10-20 мг/кг	450-600 мг	600 мг	600 мг
Рифабутин	5 мг/кг	200-300 мг	300 мг	300-450 мг
Пиразинамид	30-40 мг/кг	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
Этамбутол	15-25 мг/кг	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Стрептомицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Офлоксацин		800 мг	800 мг	800 мг
Левифлоксацин		750 мг	750 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин		400 мг	400 мг	400-600 мг
Протионамид, этионамид	15-20 мг/кг	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин	15-20 мг/кг	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон		600 мг	600 мг	900 мг
ПАСК	150 мг/кг	8 г	8-10 г	12 г
Тиоуреидоимино- метилпиридиния перхлорат (перх- лозон)		9,5-12,5 мг/кг, 400-600 мг	800-1000 мг	1000-1200 мг
Тиоацетазон	0,0005-0,001 мг/кг	100 мг	100-150 мг	150 мг
Бедаквилин		400 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 22 недель		
Линезолид	600 мг 2 раза в день, после 4-6 недель — 600 мг в день			
Кларитромицин	15 мг/кг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Имепенем / цила- сатин	500 мг каж- дые 6 часов	500 мг каждые 6 часов	500-1000 мг каждые 6 часов	1000 мг каждые 6 часов
Амоксициллинак- лавуланат	45 мг/кг (рас- чет на амо- ксициллин)	2000 мг	2000 мг	2000 мг
Клофазимин	3-5 мг/кг	200-300 мг	200-300 мг	300 мг

Обсуждая побочные реакции на противотуберкулезные препараты, необходимо четко определить само понятие «побочная реакция». К побочным реакциям на применение химиопрепаратов следует относить реакции, возникающие при стандартных методах введения лекарств, применяемых в обычных фармакологических дозировках, при отсутствии данных в анамнезе о непереносимости препаратов в прошлом.

В статье 50 Федерального закона РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» введено понятие «побочного действия»: реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

В то же время к таким реакциям не следует относить:

- аутоинфекции, например микозы. У определенной части больных туберкулезом органов дыхания длительная химиотерапия
- приводит к развитию микотических поражений мицелиальными (плесневыми) и дрожжеподобными грибами. Тем не менее эта патология не может быть отнесена к разряду побочных эффектов противотуберкулезной терапии;
- вторичную лекарственную устойчивость, которая в определенной степени инициируется прерывистым и (или) неполным курсом лечения;
- индивидуальную непереносимость, идиосинкразию к тому или иному лекарству;
- нарушение правил введения противотуберкулезных препаратов, их передозировку.

Побочные реакции разнообразны. Большинство из них незначительны, быстро проходят и не требуют отмены препаратов. В других случаях глубина нарушений, вызванных химиопрепаратами, а также диапазон побочных эффектов могут быть значительными. Это требует отмены препарата и назначения протективной терапии, что может существенно снизить эффективность основного курса лечения.

В редких случаях побочные реакции могут быть смертельными (анафилактический шок при введении противотуберкулезных антибиотиков, почечно-печеночный блок при внутривенном назначении рифампицина) или приводят к стойкой инвалидизации пациентов (глухота после приема стрептомицина, хронический лекарственный гепатит). В таких случаях даже при абациллировании и закрытии каверн у больного лечение не может считаться эффективным.

В наше время жесткого экономического расчета нелишне помнить, что неэффективное лечение, хронизация туберкулезного процесса, инвалидизация больных приводят к значительным экономическим потерям. Да и лечение самой лекарственной болезни во фтизиатрии обходится недешево.

Особое внимание следует обращать на так называемые группы риска развития побочных реакций.

В первую очередь, это больные распространенными, полидеструктивными остро прогрессирующими формами туберкулеза. В таких случаях заболевание сопровождается развитием гипоксии, выраженного интоксикационного синдрома, которые пагубно влияют на функционирование различных органов и систем и создают фон для развития побочных реакций.

Касаясь клинических форм туберкулеза органов дыхания, целесообразно выделить в группы риска *больных первичным и диссеминированным туберкулезом*, у которых, в силу особенностей патогенеза, возможно более частое развитие побочных реакций химиотерапии. Развитию побочных реакций способствуют, например, бактериемия и гиперэргическая настроенность организма при первичных формах туберкулеза и (или) гематогенное распространение микобактерий – при диссеминированном туберкулезе.

Группу риска составляют *пациенты пожилого и старческого возраста* вследствие понижения обменных процессов и, в первую очередь, витаминного обмена.

Особняком стоят нежелательные реакции у детей и подростков, так как в значительной мере они обусловлены наличием или отсутствием ферментных систем и скоростью обменных процессов в детском возрасте. В ряде случаев препараты даже в значительных дозировках не вызывают тех побочных реакций, которые могут возникнуть у взрослых. В то же время важным механизмом в формировании нежелательных реакций будет являться относительная передозировка, возникающая при недооценке соотношения водной и жировой фазы организма в детском возрасте и у беременных.

Необходимо напомнить основополагающее правило, которое позволит избежать возможной передозировки или «недодозировки» у конкретного препарата. Липофильные препараты с высоким объемным распределением имеют тенденцию к кумуляции и метаболизируются преимущественно в печени. Гидрофильные соединения в основном элиминируются почками, и на их дозирование влияет морфофункциональное состояние гломерулярного аппарата почки. И следовательно, для профилактики нежелательных реакций (особенно пациентов, получающих противотуберкулезную терапию) необходимо выполнять простые клинические методы контроля, являющийся обязательным минимум исследований: контроль массы тела пациента, который должен носить неформальный характер, измерение объема талии (определение типа ожирения, если оно имеет место), измерение диаметра плеча (объем бицепса).

Несомненно, негативный вклад в развитие побочных реакций химиотерапии вносят *сопутствующие заболевания*. Некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта затрудняют пероральный прием лекарств. Болезни печени и почек требуют осторожности при внутривенном введении препаратов. Особую группу больных составляют люди, страдающие алкоголизмом и наркоманией: различные побочные реакции встречаются у большинства больных алкоголизмом. Наркоманы же способны давать самые необычные, нестандартные побочные реакции при введении противотуберкулезных средств.

Неблагополучные условия труда (задымленность, присутствие в рабочей среде вредных химикатов, радиация) являются также фактором риска развития побочных реакций.

Побочные реакции на туберкулостатическую терапию разнообразны и многочисленны, что способствовало созданию различных классификаций. Они могут быть классифицированы с учетом повреждаемых органов и систем; существует классификация их по фармакологическому принципу, когда побочные реакции разделены по этапам фармакокинетики лекарств.

К ранним побочным реакциям относятся побочные эффекты, возникающие до 3 месяцев лечения: тошнота, рвота, диарея, чувство тревоги, бессонница, утомляемость, головокружение, головная боль, аллергия. В сроки от 3 до 12 месяцев чаще возникают почечная недостаточность, периферическая невропатия, артралгии, артриты, психозы, депрессия, изменение поведения, судороги, нарушение слуха, электролитные нарушения, кожные реакции и гипотиреоз. После года лечения регистрируются почечная недостаточность и периферическая невропатия.

Существует классификация, учитывающая как фармакокинетику, так и фармакодинамику противотуберкулезных препаратов, синергизм и антагонизм их действия. Эти очень детализированные и сложные классификации трудны для использования на практике.

Наиболее простой, тем не менее очень удобной для практического применения является классификация, разделяющая все побочные реакции как аллергические и токсические. Термин «токсико-аллергические побочные реакции» в настоящее время используется редко, так как представляется не совсем корректным. Он, в сущности, объединяет два совершенно разных аспекта проблемы: аллергию и токсические нарушения.

Следует подчеркнуть, что химиотерапия при туберкулезе отличается от общепринятых способов применения различных антибактериальных препаратов при других острых и хронических инфекциях. Этиотропное лечение приходится проводить систематически и длительно. Это связано с биологическими характеристиками микобактерий, значительной распространенностью и выраженностью специфических и неспецифических тканевых повреждений. Существенную роль играет также низкая скорость репаративных процессов, особенно при хронических формах болезни. Те же причины определяют и другое условие эффективности лечения – необходимость комбинирования химиопрепаратов с различными патогенетическими средствами, способствующими росту сопротивляемости организма инфекции.

Аллергические побочные реакции

Аллергические побочные реакции могут возникнуть при введении любого противотуберкулезного препарата и встречаются чаще, чем токсические. Аллергия — это измененная форма иммунного ответа, которая проявляется в развитии специфической повышенной чувствительности организма к чужеродным веществам различного состава и происхождения (аллергены) в результате предшествующего контакта с этим веществом. Способность низкомолекулярных веществ вызывать аллергические реакции зависит от их химического строения и пути введения лекарственного препарата.

Вероятность развития аллергических реакций при приеме внутрь лекарственных веществ невелика; риск повышается при внутримышечном введении и становится максимальным при внутривенном введении препаратов, однако он наибольший при внутрикожном введении препаратов.

Лекарственная аллергия не зависит от суточной или разовой дозы, путей и времени введения препаратов.

Аллергия возникает на ранних этапах в течение первых 1-3 месяцев от начала лечения. Это обусловлено как механизмом самой аллергии как реакции немедленного типа, так и особенностями воспалительной реакции при туберкулезе. Туберкулезное воспаление, особенно экссудативный его вариант, сопровождается сенсibilизацией организма и повышает риск развития аллергических нарушений. Кроме того, в начале лечения больной адаптируется к лекарственному режиму, что также создает благоприятный фон для развития аллергических реакций.

На развитие лекарственной аллергии существенно влияет предварительная сенсibilизация пациентов. Учитывая это обстоятельство, целесообразно обозначить группы больных, у которых возможно появление аллергических реакций на туберкулоостатическую терапию.

Больные с аллергическим анамнезом, в 45% случаев дающие аллергические побочные реакции на один или несколько противотуберкулезных препаратов. Чем шире диапазон аллергических нарушений в анамнезе больного (лекарственная, пищевая аллергии, поллиноз), тем больше вероятность появления аллергических эффектов на специфическую химиотерапию и тем необычнее и разнообразнее их проявления.

**Таблица 3. Риск развития аллергии
в зависимости от аллергического анамнеза родителей**

Аллергологический анамнез родителей	Риск развития аллергии у детей
Страдают оба родителя	1 : 2
Страдает один из родителей	1 : 4
Не страдают оба родителя	1 : 8

Группу риска составляют *работники медицинских учреждений*, имеющие непосредственный и длительный (более 5 лет) контакт с лекарственными препаратами (работники аптек, медицинские сестры процедурных кабинетов и др.). Лекарственная аллергия на различные противотуберкулезные средства в этой группе развивается в 32% случаев.

Следует обращать особое внимание на больных с *гиперчувствительными кожными пробами*, так как они до 27% случаев дают аллергические реакции на химиопрепараты. В основном это больные первичными формами туберкулеза, при которых имеет место гиперсенсibilизация организма к туберкулезному антигену.

Больные с сопутствующей патологией печени и почек в 42% дают аллергические реакции: как общие (анафилактический шок), так и собственно аллергические поражения самих органов.

Хронический туберкулез легких, вызывая дезориентацию иммунных реакций организма, повышает риск развития аллергических нарушений.

Нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов способствует сенсibilизации организма к ним и появлению антител к антибактериальным препаратам.

Аллергические реакции могут быть самыми разнообразными: от анафилактического шока, частота которого снижается, до дерматитов, ангионевротического отека, напротив, участвовавших в последние годы.

В зависимости от тканевых поражений различают пять типов аллергических реакций. Лекарственная аллергия реализуется через эти основные типы.

1. При реакциях первого типа сенсibilизация тканей обусловлена фиксацией антигена на поверхности тучных клеток, базофилов и на клетках гладких мышц. Образующийся комплекс антиген-антитело вызывает гиперпродукцию иммуноглобулина Е и выделение из клеток биологически активных веществ (гистамина, серотонина, простагландинов и др.), которые и обуславливают патологические изменения в тканях. Клинически это проявляется в виде анафилактических реакций и анафилактического шока, крапивницы, ангионевротического отека, макулопапулезной сыпью, поражением легких и бронхов, в том числе эозинофильной пневмонией. Такие реакции возникают на противотуберкулезные антибиотики.
2. Реакции второго типа связаны с цитотоксическим эффектом. Противотуберкулезный препарат в качестве антигена адсорбируется на клетках крови и тканей. Эритроциты, являясь универсальными переносчиками различных веществ, переносят на своей поверхности, а иногда и в себе (как в случае с этамбутолом), противотуберкулезные препараты. Если реакция антиген-антитело происходит на поверхности эритроцитов, то она сопровождается цитолизом клеток и развитием гемолитических кризов. Цитотоксические антитела могут образовываться и к тромбоцитам с развитием тромбоцитопении. Тромбоцитопения, тесно связанная с циркулирующими

антителами, фиксирующими комплемент на тромбоцитах в присутствии рифампицина, – сигнал к прекращению лечения рифампицином.

3. Реакции третьего типа характеризуются образованием иммунных комплексов у стенки сосудов, а в некоторых случаях с вовлечением самого сосуда в процесс комплексообразования, при котором образуются антитела к элементам сосудистой стенки. Стенка повреждается, что приводит к развитию васкулитов, сывороточной болезни, полиартритов, гломеруло-нефритов.
4. В некоторых случаях (четвертый тип) в организме развивается реакция повышенной чувствительности замедленного типа. Так как повреждение тканей антибактериальными препаратами приводит к появлению «чувствительных лимфоцитов», развивается гранулематозный процесс, клиническими проявлениями которого могут стать контактный и фотоаллергический дерматиты, волчаночноподобный синдром, лекарственная лихорадка.

Чаще всего при аллергических побочных реакциях на химиотерапию отмечается пятый – смешанный вариант аллергии.

Частота аллергических осложнений при приеме различных противотуберкулезных препаратов неодинакова. Чаще всего аллергические реакции возникают при введении противотуберкулезных антибиотиков: стрептомицин, канамицин, фторхинолоны и др.

Один и тот же препарат может вызвать различные по патогенезу аллергические реакции. Противотуберкулезные антибиотики могут стать причиной развития эксфолиативного дерматита, крапивницы, ангионевротического отека, многоформной экссудативной эритемы, макулопапулезного дерматита, эозинофилии, анафилактического шока, лекарственной лихорадки, поражения бронхолегочной системы, плевритов.

Препараты группы ГИНК, особенно изониазид, способствуют появлению эксфолиативного дерматита, макулопапулезного дерматита, многоформной экссудативной эритемы, тромбоцитопении, агранулоцитоза, лекарственной лихорадки, васкулита.

При назначении этамбутола могут появиться побочные реакции в виде гемолиза эритроцитов, появления кожной сыпи.

Этионамид, протионамид могут вызвать пеллаграноидное состояние.

В метаанализе, посвященном противотуберкулезному действию клофамизина (Hwang T. J. et all., 2014), указано, что при приеме этого препарата чаще всего возникают аллергические реакции в виде дерматита.

Аналогичные реакции могут иметь место при приеме других антибиотиков с противотуберкулезной активностью – линезолида, имепенема, амоксиклава/клавулоната.

Новый противотуберкулезный препарат перхлозон способен вызвать тяжелые аллергические реакции, в том числе аллергическое поражение печени.

Возможно развитие индивидуальной непереносимости на бедаквиллин и на бром, входящий в его состав.

За последние годы накопилось большое количество сообщений об иммуноаллергических осложнениях при приеме рифампицина, причем клиника аллергии вариабельна.

У больных может отмечаться появление псевдогриппозного состояния с повышением температуры тела, появлением насморка, болей в суставах, желудочно-кишечных и легочных нарушений. Лечение гриппа или ОРВИ оказывается в подобных случаях неэффективным. В то же время указанные явления проходят через 4-6 часов после отмены рифампицина.

Лекарственная аллергия на рифампицин может быть в виде тромбоцитопенической пурпуры и (или) иммуноаллергического гемолиза эритроцитов. Последние осложнения встречаются довольно редко.

Наиболее тяжелым нарушением является развитие у больных, принимающих рифампицин, почечно-печеночной недостаточности. Сначала появляются признаки острой почечной недостаточности, затем — изменения в печени. В некоторых случаях поражение печени и почек возникает одновременно. Развивающийся почечно-печеночный блок может оказаться смертельным. При этом поражение почек носит характер некроза канальцев, развивается острый интерстициальный нефрит.

Возникновение столь тяжелого осложнения связывают с наличием в крови антирифампициновых антител. Интермитирующий способ лечения рифампицином наиболее часто сопровождается подобными нарушениями, так как прерывистое введение препарата способствует гиперсенсibilизации и повышению в крови уровня антител к нему.

Все аллергические побочные реакции отрицательно сказываются на состоянии клеточного иммунитета и, как следствие, динамике и исходе туберкулезного процесса. При появлении лекарственной аллергии уменьшается абсолютное и относительное количество Т-хелперов, угнетается функциональная активность лимфоцитов по РБТЛ на ФГА. Если до начала лечения клеточный иммунитет был угнетен, то аллергические реакции, возникшие в процессе лечения, будут способствовать дальнейшей его дезориентации и подавлению иммунитета больного.

Для предупреждения развития аллергических реакций на противотуберкулезные препараты разработаны различные методы выявления сенсibilизирующего действия лекарственных препаратов.

Это внутрикожные пробы с противотуберкулезными антибиотиками, которые в настоящее время, по данным различных авторов, потеряли свою актуальность. Так, Н. А. Шмелев, И. К. Степанова еще в 1977 году показали, что пробы не могут оказать помощь в прогнозировании возможных медикаментозных осложнений. Более того, у высокосенсibilизированных больных иногда даже введение пробной дозы может вызвать осложнение вплоть до анафилактического шока.

Совершенно безопасными являются пробы, изучающие риск возникновения лекарственной аллергии *in vitro*. Это реакция деградации базофилов Шелли, тест Уанье — реакция комплексообразования с белками крови — менее чувствительный тест по сравнению с пробой Шелли, но он длительно отражает сохраняющуюся сенсибилизацию к отдельным препаратам.

В последние годы широко стали внедряться различные основанные на новых технологиях (ИФА, РИА) методы определения антител к противотуберкулезным препаратам.

Существуют разнообразные биохимические тесты для определения лекарственной аллергии: изучение уровня гистамина и серотонина в крови, уровня катехоламинов в моче, взаимоотношение глюкои минералокортикоидов и др. Однако приходится признать, что аллергические тесты сложны и дороги, а потому недоступны в клинической практике, а биохимические реакции недостаточно информативны.

Поэтому по-прежнему ведущая роль в определении лекарственной аллергии принадлежит клиническому анализу, включающему как оценку клинических изменений на введение препаратов, так и состояние картины крови.

Особенно важен клинический подход в определении аллергических поражений печени и почек. Наряду с классическими симптомами нарушений функций указанных органов (тошнота, рвота, боли в подреберье, олигоурия, изменения в анализе мочи, повышение трансаминаз) появляются такие признаки, как слабость, головная боль, кожные высыпания, эозинофилия, которые позволяют трактовать нарушения не как токсические реакции со стороны печени и почек, а именно как проявления лекарственной аллергии. Важно помнить, что, как было указано выше, аллергические реакции возникают в первые недели от начала лечения.

Общеизвестно, что любое заболевание легче предупредить, чем лечить. В значительной мере это относится и к аллергическим побочным реакциям на противотуберкулезные препараты.

Лечение аллергических побочных реакций

В большинстве случаев (80%) исходом лекарственной аллергии является выздоровление, т.е. полное исчезновение признаков непереносимости лекарственных препаратов. В 12-13% наблюдается переход в хроническое течение, наиболее часто в виде лекарственной бронхиальной астмы, рецидивирующего агранулоцитоза, хронического лекарственного гепатита, хронического интерстициального нефрита, миокардитического кардиосклероза, пневмосклероза, остеосклероза и др. Примерно в 6% случаев при развитии лекарственной аллергии больного спасти не удастся, чаще всего непосредственной причиной смерти являются анафилактический шок, гипопластические анемии, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, васкулиты.

Предупредить развитие лекарственной аллергии при туберкулезе можно, выяснив из анамнеза наличие аллергии на назначаемые препараты. Кроме того, рекомендуется постепенный ввод больного в режим химиотерапии. Это означает постепенное повышение доз вводимых препаратов до оптимально терапевтических, поэтапное назначение химиопрепаратов, постепенное усложнение методов введения лекарств (от перорального к внутривенному). Назначение препаратов подобным образом позволяет не только снизить массивность лекарственной нагрузки, но и в случае появления аллергии определить, какой именно препарат спровоцировал аллергическую реакцию. Это позволит не отменять все лечение полностью, а исключить из терапии только лекарство-аллерген.

Важную роль в профилактике аллергических реакций у больных туберкулезом играет десенсибилизирующая терапия, проводимая на первом этапе лечения как вариант патогенетической терапии. Она позволяет устранить общую сенсibilизацию организма и таким образом предотвращает появление аллергических реакций. Это внутривенное введение 30% раствора тиосульфата натрия 10,0 мл на 20-30 дней. Гепарин в дозе 500 ЕД, который добавляют в коктейль с изониазидом в качестве обязательного компонента, также оказывает десенсибилизирующее действие, и, конечно, проводимая на ранних этапах глюкокортикоидная терапия.

Если на фоне проводимого патогенетического лечения у больных все же появляются аллергические реакции, то лечение следует проводить с учетом особенностей патогенеза лекарственной аллергии.

При реакциях немедленного типа, сопровождающихся выбросом в кровь гистамина и других биологически активных веществ, обязательно назначение антигистаминной терапии. В зависимости от тяжести состояния больного ее следует проводить либо назначением препаратов умеренного действия (диазолин, фенкарол, тавегил) по 1 таблетке 2-3 раза в день, либо внутривенным введением сильнодействующих средств, таких как пипольфен 2,5% 2,0 мл или супрастин 2% 2,0 мл. Гемолитические осложнения требуют назначения дезинтоксикационной и дегидратационной терапии. В случае стойкой олигоурии и азотемии необходим гемо- и перитониальный диализ.

При аллергических поражениях сосудов обязательно включение препаратов, укрепляющих сосудистую стенку: витамина С 5% 5,0 мл внутривенно или внутримышечно, хлористого кальция 10% 10,0 мл внутривенно струйно или 1% 100,0 мл внутривенно капельно, глюконата кальция 10% 5,0-10,0 мл и др.

В тяжелых случаях аллергических осложнений необходимо на ранних этапах применять глюкокортикоидную терапию. Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от тяжести аллергии. При состояниях, угрожающих жизни больного, основным способом введения кортикостероидов должен быть внутривенный. При этом следует помнить, что 30 мл преднизолона для внутривенного введения соответствует 5 мг препарата в таблетках.

Если аллергия на химиопрепараты не корригируется проводимой терапией, рекомендуется применение плазмафереза, что позволит в короткий срок устранить аллергические реакции и продолжить химиотерапию.

Токсические побочные реакции

В отличие от лекарственной аллергии, токсические побочные реакции возникают на более поздних этапах химиотерапии после 2-3, иногда 4 месяцев лечения, так как для их появления необходим так называемый «эффект накопления». Резервные препараты, применяемые при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, обладают большей токсичностью, в значительной степени именно из-за более длительного срока их применения.

Развитие токсических осложнений часто обусловлено относительной передозировкой препарата. Как правило, дозы применения препаратов ориентированы на усредненный вес человека (70 кг) и не учитывают его индивидуальные колебания (от 40 до 120 кг), а схемы терапии предполагают 3-4-кратный прием медикаментов до или после еды. Симптоматика интоксикации при этом напрямую связана с фармакологическими свойствами препарата.

Кроме того, передозировка противотуберкулезных препаратов может возникнуть при:

- назначении препаратов без учета противопоказаний (применение ПАСК при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, этионамида – при хроническом колите и т.д.);
- функциональной неполноценности органов и систем детоксикации организма;
- неблагоприятном действии самих препаратов на многие виды обмена веществ, особенно витаминный обмен.

Если аллергические нарушения можно отнести к разряду общих, то токсические побочные реакции обладают органотропностью, то есть каждый препарат имеет «излюбленный» орган или органы-мишени. Следовательно, токсические нарушения более прогнозируемые. Токсические реакции на специфическую химиотерапию не только органоспецифичны, но их развитие в определенной степени связано с путями и ритмом введения этих лекарств.

Нервная система очень чутко реагирует на повышение уровня различных токсинов в крови, причем страдает в равной мере как центральная, так и периферическая и вегетативная нервная система. В структуре побочных реакций неврологические нарушения занимают 12-24%. Особенно агрессивны в отношении нервной системы производные изоникотиновой кислоты, в частности ГИНК, циклосерин, тиоацетазон.

Препараты группы ГИНК, в первую очередь изониазид, вступают в конкурентные отношения с пиридоксином и встраиваются в коферментную часть фермента, инактивирующего биологически активные вещества, которые передают нервный импульс с синапса на синапс. Такой фермент с коферментом ГИНК дефектен; он не может разрушить нейромедиаторы. Вследствие этого нарушается один из основных принципов передачи нервного импульса — прерывистость. Постепенно накапливается «межсинаптическая усталость», что выра-

жается в различных по тяжести дегенеративных изменениях в синапсе. В тяжелых случаях изменения могут стать необратимыми: происходит некроз синапсов. Клинически такие изменения проявляются самыми разнообразными нарушениями. При поражении центральной нервной системы появляются чувство тревоги, страха, бессонница, снижение памяти, судороги, в тяжелых случаях психозы. Если поражается преимущественно периферическая нервная система, то появляются боли в мышцах, парестезии; при прогрессировании могут иметь место судороги, парезы и параличи с атрофией мышц.

Тяжелые нарушения нервной системы связаны не только с прямым действием препаратов изоникотиновой кислоты, но и с гиповитаминозом витамина В6. Внутривенное введение изониазида ускоряет и усиливает негативное действие препарата на нервную систему.

Помимо препаратов группы ГИНК, неблагоприятное действие на нервную систему оказывают этионамид, циклосерин, очень редко — этамбутол и стрептомицин. Это проявляется в признаках эйфории, бессонницы, головной боли, иногда кратковременной потери сознания, судорогах, психозе. При назначении стрептомицина возможно появление периферических невритов. При приеме этамбутола может наступить депрессия. Характер и выраженность нейротоксических осложнений зависит в значительной степени от эмоциональной лабильности больных, наличия у них сопутствующих нервных заболеваний, алкоголизма, тяжести интоксикационного синдрома.

Результаты энцефалографических исследований показали, что предвестники побочных реакций появляются задолго до их клинического проявления. Электроэнцефалография позволила установить, что стрептомицин, рифампицин способствуют снижению активности корковых процессов, а изониазид, этионамид, этамбутол, наоборот, их повышают.

S. Wu и соавторы (2013) в метаанализе, посвященном побочным реакциям при лечении МЛУ ТБ, показали, что у больных чаще всего развиваются поражения желудочно-кишечного тракта (32,1%), ототоксические реакции (14,6%) и психические нарушения (13,2%).

Поражение органов зрения чаще всего возникает при назначении этамбутола. Детям до 13 лет препарат противопоказан. Его назначение взрослому пациенту может вызвать нарушения цветоощущения, особенно в зоне зеленого и красного цветов, сужение полей зрения, в некоторых случаях снижение остроты зрения, неврит зрительного нерва, развитие и прогрессирование катаракты. Следует помнить, что этамбутол накапливается в эритроцитах, которые становятся клетками-депо этого препарата. Поэтому после отмены препарата может продолжаться его патологическое влияние. Описаны также патологические изменения со стороны зрительного нерва при приеме этионамида и изониазида.

Противотуберкулезные антибиотики оказывают токсическое действие на VIII пару черепно-мозговых нервов, обуславливая нарушения слуха и вестибулярного аппарата. Стрептомицин больше угнетает деятельность слухового аппарата (в эндолимфе внутреннего уха концентрация стрептомицина в 50-100 раз

больше, чем в периферической крови). Канамицин же чаще вызывает вестибулярные расстройства. Одновременно возникающие ото- и нефротоксические побочные действия этих препаратов способствуют кумуляции антибиотиков в организме, что усугубляет их негативное влияние на VIII пару черепномозговых нервов. При первых признаках нарушения слуха необходимо отменить препараты, так как продолжение лечения может привести к прогрессированию патологических изменений вплоть до полной глухоты.

T.P. Lehmann и соавторы (2014) показали, что противотуберкулезная терапия препаратами основного ряда может способствовать развитию дистрофических изменений межпозвоночных дисков.

Сердечно-сосудистая система страдает в основном вследствие токсического воздействия препаратов группы ГИНК, особенно изониазида. Неблагоприятное влияние на сердце могут оказать также стрептомицин, канамицин. Клиническими признаками поражения сердца являются боли в области сердца, повышение артериального давления, тахикардия, усиление дистрофических изменений миокарда, регистрируемых на ЭКГ. Сведений о непосредственном токсическом влиянии противотуберкулезных препаратов на миокард нет, однако химиопрепараты могут утяжелять течение уже имеющейся сердечной патологии. Кардиотоксические реакции возникают, как правило, не более чем у 15% пациентов и выражаются в ухудшении течения ИБС, прогрессировании стенокардии, развитии инфаркта миокарда, прогрессировании артериальной гипертензии.

Ведущими патогенетическими факторами развития кардиотоксических реакций являются гипоксия, активация свободнорадикального окисления и дисфункция вегетативной нервной системы.

Противотуберкулезные препараты, как ни парадоксально, могут вызывать токсические поражения органов дыхания. В большинстве случаев трудно отличить побочную реакцию от активизации специфического процесса. Антибактериальные препараты в 28 раз снижают активность альвеолярных макрофагов и в 4 раза – интерстициальных. Имеются данные о токсическом влиянии рифампицина на клетки легкого. Обнаружено, что этот препарат способствует прекращению контактов между лимфоцитами и альвеолярными макрофагами.

Изониазид, снижая резистентность легочных капилляров, может инициировать кровохарканье или легочное кровотечение у больных туберкулезом.

Поражение слизистой оболочки рта и желудочно-кишечного тракта может отмечаться при назначении всех пероральных противотуберкулезных препаратов. Особенно часто токсические реакции отмечаются при назначении ПАСК, этионамида, протионамида. Этионамид и протионамид нарушают химическую фазу секреции желудочного сока, натриевая соль ПАСК нейтрализует соляную кислоту. При этом освобождается чистая парааминосалициловая кислота, действующая раздражающе на слизистую желудка. Длительное и неправильное хранение ПАСК приводит к появлению примесей метааминофенола, дополнительно поражающего желудочно-кишечный тракт. В ряде исследований

указывают на негативное действие кларитромицина на работу желудочно-кишечного тракта.

Побочные реакции чаще проявляются нарушением аппетита, появлением металлического вкуса во рту, чувством жжения, тошнотой, рвотой, диареей, изменением секреторной деятельности желудка. У половины больных после 4-5 месяцев химиотерапии появляется дисбактериоз, существенно нарушается витаминный обмен, особенно обмен витаминов группы В.

Рифампицин, пипразинамид, особенно в сочетании с этамбутолом и левофлоксацином, могут инициировать нарушение деятельности поджелудочной железы, причем как экскреторной зоны, так и инсулярного аппарата. У больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с сахарным диабетом прием этих препаратов, в меньшей степени – изониазида, способствует утяжелению диабета.

Многие противотуберкулезные препараты выводятся мочой, что может привести к появлению нефротоксических реакций. Токсические нарушения со стороны почек вызывают стрептомицин, канамицин, рифампицин, ПАСК (редко). Микрогематурия, альбуминурия, появляющиеся на фоне лечения этими препаратами, свидетельствуют о существенных функциональных сдвигах, обусловленных морфологическими изменениями клубочкового, канальцевого и экстрамедулярного аппарата почек. Падение клубочковой фильтрации с нарушением азотовыделительной функции и снижением концентрационной способности почек сопровождаются глубокими, порой необратимыми изменениями в почках. Повышение уровня мочевой кислоты с последующим появлением артралгии связано со способностью пипразинамида задерживать в организме мочевую кислоту.

Нарушение концентрационной и фильтрационной способности почек может привести к кумуляции химиопрепаратов и инициировать возникновение токсических реакций в других органах и тканях.

Противотуберкулезные препараты могут оказывать токсическое действие не только на инсулярный аппарат, но и на другие эндокринные железы. Антитиреоидное действие ПАСК, этионамида описано в 1967 году С. И. Ковалевым. Возникновение гинекомастии у мужчин, нарушений менструального цикла у женщин отмечается при приеме изониазида, этионамида.

У большинства больных к концу шестого месяца химиотерапии отмечаются существенные нарушения витаминного обмена. Витаминная недостаточность обусловлена, в основном, изменениями в кишечнике, а именно угнетением бактериального синтеза витаминов группы В, а также нарушением их всасывания. Клиническими признаками нарушения витаминного обмена могут быть различные изменения со стороны нервной системы, от развития астеновегетативного синдрома до энцефалопатии, нарушения функции печени, миокарда и др.

Токсические реакции со стороны различных органов и систем отрицательно сказываются на Т-клеточном иммунитете. Это проявляется в умень-

шении относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и снижении их функциональной активности. Эти нарушения, в отличие от воздействия на иммунитет аллергических реакций, преходящи: после устранения токсических реакций Т-клеточный иммунитет восстанавливается до исходного состояния.

Печень, будучи основным органом детоксикации, испытывает наибольшую нагрузку в процессе химиотерапии. Нарушения функции печени у больных туберкулезом органов дыхания обусловлены различными факторами, среди которых важное значение имеют гипоксия и связанные с ней нарушения перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты, интоксикация, сопутствующие поражения печени (вирусный гепатит, алкогольное поражение печени), туберкулез печени. У всех больных с сахарным диабетом со стажем заболевания 5 лет и более гистологически отмечают дистрофические нарушения в печени, идентичные изменениям при вирусном гепатите. Такие нарушения создают благоприятный фон для развития токсических реакций со стороны печени вплоть до острых и хронических гепатитов.

Многочисленные рандомизированные исследования фиксируют выраженное гепатотоксическое действие всех противотуберкулезных препаратов и развитие на их фоне токсических гепатитов. Среди противотуберкулезных препаратов наибольшей гепатотоксичностью обладают этионамид, протионамид, пиразинамид, изониазид, рифампицин, ПАСК. Перхлорзон способен вызвать тяжелые гепатотоксические реакции, особенно в сочетании с фторхинолонами, в связи с чем эти препараты одновременно **не назначаются**.

Наиболее токсичным является этионамид, однако вследствие того, что изониазид и рифампицин, будучи препаратами первого ряда, чаще используются в лечении больных туберкулезом, в основном изучены токсические изменения при назначении этих лекарств. Скорость ацетилирования, женский пол и этническая принадлежность являются важными факторами развития таких реакций.

Изониазид инактивируется в организме по двум основным механизмам: гидролизом и путем ацетилирования. Гидролизуясь, препарат выводится почками. Ацетилирование осуществляется в печени, где изониазид превращается в токсичное вещество – моноацетилгидразин. При потере гепатоцитами глутамин-восстановителя моноацетилгидразин накапливается и реализует свое токсическое воздействие. Внутривенное введение препарата способствует увеличению доли ацетилирования в инактивации изониазида, что усиливает токсическое влияние лекарства на печень.

Рифампицин метаболизируется и выводится из организма в основном почками и частично желчью. Накапливаясь в желчи, препарат может вызвать ее сгущение, что приводит к холестатическим нарушениям вплоть до обтурации желчных ходов и развития холестатической желтухи. На паренхиму самой печени рифампицин токсического воздействия не оказывает. Препарат лишь индуцирует все ферментативные процессы в печени. Рифампицин способствует быстрой инактивации глюкокортикоидов, эстрогенов, антикоагулянтов, препаратов, применяющихся для внутривенного контрастирования, противодиабети-

ческих средств. При сочетанном приеме рифампицина и изониазида ускоряется ацетилирование последнего, увеличивая риск развития гепатотоксических реакций.

В патогенезе нарушений функции печени при длительном (более 6 месяцев) лечении рифампицином значительную роль начинает играть уменьшение объемного кровотока печени, снижение венозного оттока. Правосторонняя локализация туберкулеза легких сопровождается выраженными изменениями кровотока по сравнению с левосторонним или двухсторонним, что объясняется висцеро-висцеральными рефlekсами.

Изониазид и рифампицин обладают прооксидантной активностью вследствие развивающейся функциональной неполноценности монооксигеназной системы. Комбинация изониазида и рифампицина токсична в отношении сурфактанта, что объясняется индуцирующим действием рифампицина на метаболизм изониазида при участии цитохром-р-450-зависимого фермента монооксигеназной системы печени.

Клинические симптомы нарушений функций печени складываются в 3 основных синдрома:

- синдром увеличенной печени, при котором определяется увеличение печени, ровность, плотность края печени,
- диспептический синдром, проявляющийся тошнотой, рвотой, изжогой, дискинезией кишечника,
- болевой синдром, включающий болезненность в правом подреберье при пальпации, положительный френикус-симптом и другие.

Одновременно, а иногда и раньше клинических признаков регистрируют изменение биохимических показателей. При этом выделяют:

- цитолитический синдром, при котором отмечается повышение уровней аланин- и аспараттрансаминазы, лактатдегидрогеназы, уровня тимоловой пробы. Увеличение этих показателей относительно нормы указывает на некроз гепатоцитов в результате токсического действия противотуберкулезных препаратов;
- холестатический синдром, сопровождающийся повышением уровня билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, холестерина, липопротеидов. Холестатический синдром чаще сочетается с цитолитическим, изолированно встречается при тяжелых поражениях печени с развитием лекарственного гепатита и холестатической желтухи.

Изменение биохимических показателей соотносится с морфологической картиной при гепатотоксических побочных реакциях. При патоморфологическом исследовании в биоптате печени больных острым лекарственным гепатитом отмечается повышение проницаемости стенок сосудов печени, расширение центральных вен, участки кровоизлияния с атрофией и некрозом гепатоцитов. Воспалительная реакция – в виде образования рыхлых инфильтратов, состоящих из лимфоидных и макрофагальных элементов с приме-

сью эозинофилов. Инфильтраты образуются в центральных и перипортальных трактах печеночных долек. В перипортальных трактах лимфо-макрофагальная реакция незначительна. У половины больных отмечается внутриклеточный холестаза.

При развитии хронического лекарственного гепатита значительно увеличивается активность ферментов. Морфологически определяется склероз портальных трактов и в них воспалительные инфильтраты, состоящие из большого количества лимфоцитов, макрофагов с незначительным включением эозинофилов. Дистрофические и деструктивные изменения варьируют от небольших до значительных. Отмечается картина нарушения белкового и липидного обмена в виде белковой и жировой дистрофии. Гепатоциты некротизируются в пределах портальных трактов. Появляются двуядерные печеночные клетки с гиперхромными ядрами как проявление компенсаторной регенерации органа.

Побочные эффекты изониазида изучены хорошо. Препараты – производные изоникотиновой кислоты – практически всегда вызывают головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, болевые ощущения в области сердца, эйфорию, нарушения сна, иногда психозы, появление периферических невритов с атрофией мышц и параличами конечностей. У женщин могут развиваться маточные кровотечения, у мужчин – гинекомастия. У больных эпилепсией учащаются припадки.

Противопоказания для этой группы препаратов: выраженный атеросклероз, нарушения функции печени и почек, перенесенный в анамнезе полиомиелит, эпилепсия и склонность к судорогам. При беременности, ишемической болезни сердца, легочно-сердечной недостаточности, псориазе, бронхиальной астме, заболеваниях нервной системы, экземе, микседеме препараты этой группы следует назначать в более низких дозах, не более 10 мг/кг массы тела больного.

Основные токсические побочные эффекты препаратов группы ГИНК, в первую очередь изониазида:

- токсическое поражение центральной и периферической нервной системы (периферическая невропатия <1%, токсическая энцефалопатия, интоксикационный психоз, мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, неврит зрительных нервов), вероятно поражение мотонейронов (уменьшение проведения возбуждения) с последующим снижением функции дыхательной мускулатуры. Известно также, что применение изониазида предрасполагает к миастении. Защита от этих эффектов состоит в назначении пиридоксина (1 мл 5% р-ра в/м), тиамин (1 мл 5% р-ра в/м в разное время с пиридоксином), реже – глутаминовой кислоты. По рекомендации CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний) пациентам, получающим изониазид, для профилактики нейротоксичности необходимо ежедневное назначение 25 мг пиридоксина. В то же время при передозировке изониазида доза пиридоксина должна соответствовать дозе полученного изониазида. Коррекция побочного действия изониазида

при его передозировке проводится по следующей схеме: 4 г пиридоксина гидрохлорида внутривенно, затем – каждые 30 мин по 1 г перорально до достижения дозы, равной дозе введенного противотуберкулезного препарата. Особенно важна превентивная витаминотерапия у больных с хроническим алкоголизмом и диабетом. Периферические невропатии чаще развиваются у медленных инактиваторов ГИНК; введение в максимально отдаленное время в течение суток ГИНК и стрептомицина также снижает вероятность нейротоксического эффекта. Особенного внимания требуют больные эпилепсией, поскольку ГИНК может провоцировать развитие судорожных припадков;

- токсический гепатит (около 1%). Необходимы контроль функции печени и назначение гепатопротекторов. Гепатотоксические реакции чаще встречаются у лиц с быстрым типом ацетилирования ГИНК. Чаще всего гепатотоксические реакции проявляются при сочетании изониазида и рифампицина. Однако эксперты ВОЗ считают, что резкое увеличение содержания трансаминаз (АЛТ и АСТ) в конце курса химиотерапии не имеет серьезного клинического значения;
- возможно раздражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Показаны препараты висмута и альмагель, однако последний резко нарушает всасывание препаратов из ЖКТ;
- стимуляция коры надпочечников, приводящая к гинекомастии, дисменорее, кушингоиду, увеличению содержания сахара в крови, подъему системного и легочного АД, усилению ишемии миокарда у пожилых. В то же время изониазид снижает эффективность экзогенных кортикостероидов, уменьшая их концентрацию в крови;
- побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Внутривенное введение повышенных доз изониазида особенно
- часто приводит к кардиотоксическим побочным реакциям (в 51% случаев), в том числе отмечают поражение проводящей системы сердца;
- в единичных случаях при химиопрофилактике изониазидом отмечены тяжелые лихорадочные реакции.

Передозировка и отравления ГИНК сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением зрения и невнятной речью, позднее возможны угнетение дыхания, ступор, кома, трудно купируемые судороги. Если помощь не оказана или оказана в недостаточном объеме, возможен смертельный исход. В таких случаях прежде всего обеспечивают контроль за дыханием, при необходимости пациента переводят на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Судороги могут быть купированы внутривенным введением барбитуратов короткого действия или пиридоксина из расчета 1 мг витамина на 1 мг изониазида. Необходимы срочное исследование крови на содержание сахара и электролитов, а также контроль за кислотно-щелочным состоянием и клубочковой фильтрацией для решения вопроса о необходимости проведения гемодиализа. При отравлении таб-

летками показано промывание желудка (эффективно в течение нескольких часов после отравления).

Побочные действия рифампицина проявляются чаще всего в развитии токсических гепатитов. Фильтрация через печень и концентрация в желчи создают предпосылки для гепатотоксичности. При назначении этого препарата необходим регулярный биохимический контроль функции печени с определением содержания трансаминаз и исследованием обмена желчных пигментов. Незначительная реакция со стороны печени не является показанием к отмене рифампицина. Известно, что этот антибиотик нарушает захват печенью и экскрецию билирубина, поэтому в первые 2-3 недели его применения концентрация в плазме как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина может увеличиваться. Известны единичные случаи лекарственного гепатита с летальным исходом. Отмечены редкие случаи порфирии во время лечения рифампицином. Гипоальбуминемия увеличивает риск поражения печени за счет повышенного содержания несвязанного рифампицина.

В экспериментах на животных показан потенциальный канцерогенный эффект высоких доз этого антибиотика.

Возможны лейкопения, тромбоз глубоких вен. К редким осложнениям при использовании рифампицина относят лейкопению, нарушения менструального цикла. Очень редко встречаются некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, нарушения зрения, герпетовидные реакции. Рифампицин относят к потенциально нефротоксичным антибиотикам. Его нефротоксичность чаще отмечали у больных, имевших длительное ограничение в приеме жидкости.

Гриппоподобный синдром. При интермиттирующем назначении рифампицина возможны гриппоподобный синдром (1%), или так называемая лекарственная температура, кожный синдром (жжение и/или зуд с сыпью или без нее, чаще на лице и голове, покраснение глаз, слезотечение), абдоминальный синдром (боли, тошнота, диарея), реже встречаются респираторный синдром, еще реже – пурпуру и почечную недостаточность.

Повторное применение рифампицина после перерыва в лечении может вызвать серьезные иммунологические реакции с повреждением почек или развитием тромбоцитопении. При внутривенном введении рифампицина выход препарата за пределы вены сопровождается раздражением и воспалением.

При передозировке и отравлении рифампицином необходимо учитывать, что специфического антидота нет. Клиника может проявляться угнетением нервной системы вплоть до сопора, но чаще – тошнотой и рвотой. В течение нескольких часов может развиваться увеличение печени, быстро возрастают содержание билирубина крови и активность трансаминаз. Облегчить состояние можно промыванием желудка в течение первых часов после приема, усиленным диурезом. Возможен гемодиализ. У лиц с ранее интактной печенью нормализация состояния происходит в течение 72 ч.

Противопоказания к назначению рифампицина: желтуха, недавно перенесенный (менее 1-го года) инфекционный гепатит, лактация, выраженные нару-

шения функции почек, повышенная чувствительность к рифампицину, I триместр и конец III триместра беременности.

Эксперты ВОЗ допускают применение рифампицина в комплексном 6-месячном курсе терапии туберкулеза, хотя в отечественной литературе беременность рассматривают как противопоказание (особенно I триместр и конец III триместра). В общей практике применение этого антибиотика при беременности противопоказано, его относят к категории С, поскольку доказано его проникновение через плацентарный барьер.

По классификации Food and Drug Administration (Комитет по контролю за лекарственными веществами и пищевыми добавками, США) (1979 г.), лекарственные средства по степени тератогенности разделены на категории А, В, С, D, Х.

Таблица 4

Категория	Описание
А	Вероятно безопасные препараты. В контролируемых клинических исследованиях (ККИ) у беременных не выявлено неблагоприятного действия на плод на любом сроке беременности.
В	Риск для плода маловероятен, но возможен. Нет данных о неблагоприятном действии на плод: ККИ у беременных не проводились, но в экспериментах на животных риск для плода не выявлен.
С	Риск не может быть исключен, но потенциальная польза приема лекарственного средства (ЛС) может перевесить его возможный вред. ККИ у беременных не проводились. В экспериментах на животных был выявлен риск для плода или эксперименты не проводились.
Д	Есть доказательства риска неблагоприятного воздействия на плод, но необходимость применения ЛС может превысить потенциальный риск поражения плода. Исследования у беременных или данные ретроспективных наблюдений показали возможность тератогенного действия. Эти препараты назначают по жизненным показаниям. женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
Х	Препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности. Исследования у людей или животных, а также данные ретроспективных наблюдений показали тератогенное или токсическое действие ЛС на плод, которое, безусловно, перевешивает возможный положительный эффект.

Концентрация рифампицина в сыворотке крови пуповины плода составляет 30% его содержания в крови беременной. Высокие дозы антибиотика обладают тератогенным эффектом. В экспериментах на крысах доказано эмбриотоксическое действие этого антибиотика. По данным Российского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, рифампицин может ускорять метастазирование опухолей. Применение рифампицина в последние недели перед родами может вызвать послеродовое кровотечение (показано превентивное применение витамина К).

Рифампицин увеличивает активность микросомальных ферментов печени, чем существенно изменяет фармакокинетику ряда лекарственных препаратов – глюкокортикоидов, барбитуратов, пероральных контрацептивов (что, в частности, требует применения дополнительных негормональных средств), фенитоина, хинидина, препаратов наперстянки, пероральных гипогликемических средств и непрямых антикоагулянтов, что снижает их эффективность и требует увеличения доз. В присутствии рифампицина снижается эффект сердечных гликозидов. Биотрансформация теофиллина ускоряется, поэтому легко происходит его передозировка. Применение лескола, препарата, снижающего содержание холестерина крови, на фоне лечения рифампицином снижает его биодоступность почти на 50%.

Сочетание рифампицина с препаратами ГИНК увеличивает гепатотоксичность. При назначении классического сочетания (изониазид, рифампицин и пиразинамид) отмечены случаи молниеносного гепатита. Рифампицин может замедлять выведение контрастных средств, применяемых при рентгенологической диагностике патологии желчевыводящей системы.

Рифампицин эффективно сочетается с аминогликозидами, левомицетином, метронидазолом, пиразинамидом, эритромицином, этамбутолом. Комбинированный прием рифампицина и ПАСК увеличивает свободную (не связанную с белками) фракцию первого почти в 2 раза. При использовании рифампицина в сочетании с цефалоспоридами происходит взаимное ослабление антибактериального эффекта.

Согласно стандартам, принятым Минздравом РФ в 1998 г., сочетание рифампицина с ломефлоксацином недопустимо, хотя этот вопрос нельзя считать до конца изученным. В то же время есть данные и об успешном сочетании рифампицина и ципрофлоксацина.

Побочные эффекты рифабутина. Больные хорошо переносят рифабутин. В сравнительном исследовании 16% пациентов, получавших этот препарат, прервали лечение вследствие побочных реакций, тогда как среди получавших плацебо — 8%. Наиболее частые причины: сыпь (4%), изменения со стороны ЖКТ (3%) и нейтропения (2%). Рифабутин, как и рифампицин, окрашивает в темно-оранжевый цвет мочу, кал, слюну, мокроту, слезы и кожу, необратимо прокрашивает контактные линзы.

При передозировке препарата следует тщательно промыть желудок. Ни гемодиализ, ни форсированный диурез существенно не усиливает выведение рифабутина из организма.

Следует помнить, что рифабутин, как и рифампицин, снижает концентрацию противовирусного препарата зидовудина (ZDV), а также способен менять скорость метаболизма в печени многих препаратов, чем снижает их эффективность (антикоагулянты, кортикостероиды, циклоспорины, сердечные гликозиды, пероральные контрацептивы и препараты, уменьшающие содержание сахара в крови, хинидин, ненаркотические и наркотические анальгетики). В отличие от рифампицина, рифабутин не влияет на ацетилирование изониазида.

Побочные реакции при введении стрептомицина отмечают в 8-27% случаев. Иногда вскоре после инъекции отмечают преходящие и не очень выраженные онемение вокруг рта и парестезии. Стрептомицин поражает VIII пару черепных нервов (ототоксичен), при длительном применении угнетает иммунитет. Препарат назначают с осторожностью при почечной недостаточности. К редким побочным реакциям относят гемолитическую и апластическую анемию, агранулоцитоз, тромбоцитопению и люпоидные (волчанкоподобные) реакции.

Стрептомицин способен влиять на паренхиматозные органы, вызывая токсические реакции со стороны печени и почек. При длительном применении возможны развитие сетчатого фиброза легкого и ухудшение функции внешнего дыхания. Есть данные, что при длительном введении стрептомицина в организме уменьшается содержание витаминов, особенно рибофлавина и никотиновой кислоты.

Степень риска пропорциональна дозе препарата и возрасту больного (старше 40 лет). Токсическое действие выражается головокружением и атаксией, а также снижением или потерей слуха. Установлен повышенный риск развития ототоксичности у пациентов, имеющих мутацию 1555A>G и 1494C>T митохондриальной ДНК, у таких больных возможно развитие сенсоневральной тугоухости при однократном введении любых аминогликозидов (Guan M. X., 2011). Если больной пожаловался на головокружение, то стрептомицин следует отменить или дозу его снизить. После этого отмеченные нарушения могут исчезнуть. Если же лечение продолжается, то нарушения со стороны вестибулярного аппарата и слуха могут усугубиться или стать постоянными. Риск развития таких осложнений наиболее высок у больных с нарушениями функции почек. Возможно развитие нефропатии преимущественно у пациентов с ранее имевшимися поражениями почек.

Противопоказания к назначению этого антибиотика включают гиперчувствительность к препарату и другим аминогликозидам, поражение слухового нерва, вестибулярные нарушения, myasthenia gravis, облитерирующий эндартериит, тяжелую почечную недостаточность. Эксперты ВОЗ не рекомендуют назначение стрептомицина детям ввиду болезненности инъекций и риска нарушения слуха. В странах Европы его не рекомендуют назначать детям до 13 лет.

Стрептомицин относят к категории D, то есть при беременности его назначать нельзя, т.к. он проникает через плаценту и поражает почки и слуховой анализатор плода. В крови плода концентрация препарата бывает почти такой же, как и в крови беременной, получающей стрептомицин.

Стрептомицин нельзя сочетать с другими ото- и нефротоксичными лекарствами, к которым относят аминогликозиды (канамицин, неомицин, гентамицин, амикацин и др.), амфотерицин В, ванкомицин, цефалоспорины, этакриновую кислоту, циклоспорин, цисплатин, фуросемид, маннит. Активность стрептомицина снижается в присутствии ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и диаминов.

Угнетающее действие стрептомицина на нервно-мышечную передачу (вплоть до остановки дыхания) усиливают дипразин, новокаиномид, производные фенотиазина, сульфат хинидина, средства для наркоза (фторотан, эфир), ганглиоблокаторы и миорелаксанты. Этот эффект ослабляется антихолинэстеразными веществами и препаратами кальция. Стрептомицин относится к числу препаратов, оказывающих блокирующее действие на нервно-мышечную проводимость, особенно во время наркоза. Поэтому его не следует назначать больным с тяжелыми формами миастении.

Окисление стрептомицина (фармацевтическая несовместимость) происходит при одновременном введении с кислотами, щелочами, витамином В₁, глюкозой, тиосульфатом натрия. Стрептомицин ослабляет эффекты гепарина, кордиамина, кофеина. Доказана способность стрептомицина связываться с гепарином при их одновременном использовании в терапевтических концентрациях.

Побочные эффекты канамицина: ототоксичность, нефротоксичность, вызывает микрогематурию, альбуминурию. Лимит применения при лечении туберкулеза составляет 3-4 мес.

Противопоказания включают индивидуальную непереносимость препарата, нарушения слуха и вестибулярные расстройства, нарушения функции почек.

Канамицин не рекомендуют назначать одновременно со стрептомицином, мономицином, неомицином, гентамицином, флоримицином, амикацином ввиду суммирования побочных эффектов. Клинически доказана способность канамицина связываться с гепарином при их одновременном использовании в терапевтических дозах.

Циклосерин – до открытия рифампицина основная ценность циклосерина заключалась в его способности задерживать развитие лекарственной устойчивости микобактерий к этионамиду. Его использовали при повторных схемах химиотерапии (этионамид, циклосерин и пипразинамид или канамицин). В настоящее время его достоинством считают способность задерживать развитие лекарственной устойчивости к другим препаратам резервного ряда.

Из токсических побочных реакций химиопрепарата наиболее вероятны нервно-психические расстройства, усиливающиеся при повышении температуры тела пациента и психическом напряжении. Возможны эпилептиформные припадки, судороги, тремор, острые психозы, головокружение, дезориентация с потерей памяти, раздражительность, агрессивность, парестезии, гиперрефлексия. В первые дни приема циклосерина у больных распространенным туберкулезом иногда отмечали повышение температуры тела, что связывают как с реакцией Яриша - Херксхаймера (реакция бактериолиза, или «терапевтический

шок»)), так и с прямым действием препарата на центр терморегуляции. Известно также гипогликемическое действие циклосерина. Токсический эффект препарата четко коррелирует с его концентрацией в крови.

Основное побочное действие циклосерин оказывает на центральную нервную систему. У больных могут возникать головные боли, ухудшаться настроение, возникать депрессия, судороги, изменяться поведение, иногда отмечаются даже попытки суицида. В очень редких случаях развиваются реакции генерализованной гиперчувствительности или гепатит. Поэтому мониторинг реакций со стороны центральной нервной системы является обязательным в течение всего времени лечения циклосерином. Назначение малых доз транквилизаторов нередко рекомендуется для купирования незначительных побочных эффектов, таких как бессонница. Положительный эффект может дать назначение пиридоксина.

Противопоказания к назначению циклосерина: гиперчувствительность к препарату, эпилепсия, депрессия и психозы, тяжелая почечная недостаточность и алкоголизм.

Препарат противопоказан беременным (категория С), поскольку доказано его повреждающее действие на плод. Концентрация циклосерина в сыворотке крови пуповины находится в пределах 30-100% его содержания в крови беременной. Концентрация циклосерина в материнском молоке также близка к содержанию в плазме.

Известно, что применение этионамида потенцирует нейротоксическое действие циклосерина. По той же причине нельзя назначать этот препарат одновременно с внутривенным введением изониазида. Во время лечения циклосерином недопустимо употребление алкоголя, увеличивающего нейротоксичность и риск эпилептических припадков.

Побочные реакции этамбутола – в начале лечения возможно усиление кашля с увеличением количества мокроты. При назначении этамбутола из расчета 25 мг/кг 1 раз в месяц необходим контроль за остротой зрения и цветоощущением с фиксацией в истории болезни или амбулаторной карте. При этом проводят тщательное тестирование каждого глаза и контроль бинокулярного зрения, поскольку возможно одностороннее поражение. Прием этамбутола может приводить к развитию ретробульбарного неврита, проявляющегося различными нарушениями зрения: снижением остроты зрения, расплывчатостью, нарушениями цветоощущения (красный — зеленый цвета) и выпадением полей зрения (центральная скотома, дефекты периферического зрения). При нарушениях такого рода препарат отменяют, т.к. он вызывает дозозависимый ретробульбарный неврит зрительного нерва (до 2% случаев). Эти явления обычно проходят после отмены этамбутола в течение 2-8 нед., но зарегистрированы случаи, когда восстановление зрения происходило в течение года, а в единичных наблюдениях было необратимым. Особенно долго восстанавливается цветовое зрение.

Поэтому каждого больного, принимающего этот препарат, следует предупредить, что при появлении каких-либо расстройств зрения необходимо сразу же обратиться за консультацией к офтальмологу.

2,4% осложнений могут составлять неврологические расстройства — головная боль, парестезии, учащение эпилептических припадков. Преходящие диспепсические расстройства отмечают в 9,5% случаев приема препарата. При применении этамбутола возможно обострение подагры или развитие гиперурикемии, поскольку препарат уменьшает почечный клиренс уратов. С осторожностью применяют этамбутол при хронической почечной недостаточности. Иногда может развиваться неврит периферических нервов. При приеме этамбутола известны также бронхоспастические реакции, встречающиеся в 2,3% случаев.

Противопоказания к назначению этамбутола: неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, повышенная чувствительность к препарату. Не назначают этамбутол маленьким детям (обычно до 2 лет), а также во всех случаях, когда проверить состояние зрения невозможно (крайняя тяжесть состояния, психические расстройства). В некоторых руководствах европейских стран и США препарат не рекомендуют применять детям младше 13 лет.

Препарат не рекомендован к применению беременным, поскольку в экспериментах на животных показана возможность его влияния на плод (энцефалопатия, патология спинного мозга и позвоночника, монофтальмия, заячья губа, расщепление неба).

Не рекомендуют одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма, их лучше назначать через день. Не следует одновременно назначать этамбутол и другие препараты, оказывающие нейротоксическое действие. В то же время следует помнить, что при одновременном назначении с изониазидом этамбутол замедляет развитие устойчивости МБТ к ГИНК.

Побочные реакции на этионамид и протионамид. При приеме этих химиопрепаратов возможны диспепсические явления, гепатотоксичность, нейротоксичность, реже — нарушения со стороны ЦНС (бессонница, возбуждение). Больные отмечают металлический привкус во рту, ухудшение аппетита, тошноту, жидкий стул и снижение массы тела. При лечении этими препаратами необходим ежемесячный контроль трансаминаз крови. В редких случаях возникают нарушения менструального цикла.

Главными побочными реакциями являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта при введении этих медикаментов: анорексия, слюнотечение, тошнота, боли в животе и диарея. Препарат способен провоцировать гипотиреоз, особенно при назначении в сочетании с ПАСК. У больных сахарным диабетом могут развиваться состояния гипогликемии, которые в редких случаях бывают опасными. Некоторые побочные реакции со стороны центральной нервной системы трудно поддаются контролю, в частности психические нарушения.

При сочетании этионамида и протионамида с циклосерином было отмечено учащение судорог. В сочетании с изониазидом и рифампицином они увеличивают вероятность токсического поражения печени. Также отмечена перекрестная устойчивость к этионамиду и тиацетазону. При проведении лечения этионамидом или протионамидом одновременно с пиразинамидом следует учитывать опасность усиления побочных явлений со стороны ЖКТ.

Противопоказания: беременность (в экспериментах на животных доказано, что в высоких дозах этионамид обладает тератогенным эффектом), повышенная чувствительность к препарату. Протионамид противопоказан также при остром гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, циррозе печени, остром гепатите и других заболеваниях печени в фазе обострения. Этионамид не назначают детям до 14 лет.

Побочные эффекты пиразинамида разнообразны.

Основной побочной реакцией считают гиперурикемию, сопровождающуюся артралгией (особенно плечевого сустава) и миалгией. Чаще суставной синдром возникает при ежедневном приеме, нежели при перемежающемся режиме лечения. В отличие от подагры при этом происходит поражение как крупных, так и мелких суставов. Гиперурикемия обусловлена действием основного метаболита пиразинамида — пиразинкарбоновой кислоты, подавляющей канальцевую секрецию мочевой кислоты. Симптоматическое лечение ацетилсалициловой кислотой обычно бывает достаточным, и прерывать применение пиразинамида приходится редко. Гиперурикемию также можно уменьшить назначением препаратов кортикостероидов.

Гепатотоксические реакции пиразинамида не превышают 2% и зависят от дозы препарата. Возможно также появление лекарственной лихорадки, порфирии, дизурии. У некоторых больных отмечено увеличение содержания сахара в крови, что требует осторожности при назначении препарата больным сахарным диабетом. В единичных случаях были описаны изменения периферической крови: тромбоцитопения и сидеробластическая анемия с эритроидной гиперплазией, вакуолизацией эритроцитов и повышением концентрации железа в сыворотке крови.

Противопоказания: ранее установленная гиперчувствительность к препарату, тяжелые заболевания печени, подагра.

Эксперты ВОЗ в экспериментах на животных даже при применении очень высоких доз не выявили канцерогенного действия пиразинамида. В то же время были обнаружены хромосомные аберрации в культуре лимфоцитов человека. Достоверно не доказана безопасность препарата для плода, но при беременности его назначают только при крайней необходимости. В грудное молоко препарат проникает в небольшом количестве.

В сочетании с изониазидом и рифампицином происходит потенцирование противотуберкулезного действия. Пиразинамид входит в состав препарата рифатер (изониазид 50 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг). Сочетан-

ное применение пиперазина с офлоксацином приводит к усилению бактериостатического действия последнего.

ПАСК (парааминосалициловая кислота) раздражает ЖКТ, вызывает потерю аппетита, тошноту, диспепсию, боли в животе. Во время лечения ПАСК отмечены развитие агранулоцитоза, снижение концентрации калия плазмы и рН, увеличение протромбинового времени и активности трансаминаз печени. Целесообразно систематически проводить лабораторный контроль функции почек и печени (лекарственный гепатит отмечен в 0,5% случаев). В больших дозах ПАСК обладает антитиреоидным действием, при длительном применении возможно развитие выраженного гипотиреоза. Кристаллурия может быть корригирована диетой (поддержание нейтральной или щелочной реакции мочи).

Новый препарат изоПАСК, включающий изониазид и ПАСК, существенно снижает риск развития побочных эффектов ПАСК. Кроме того, в настоящее время активно разрабатываются нанокompозитные соединения ПАСКа, которые позволяют существенно снизить токсическое действие препарата.

Противопоказания: выраженная патология почек и печени, амилоидоз внутренних органов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, сердечная декомпенсация и индивидуальная непереносимость препарата. Внутривенное введение натриевой соли ПАСК противопоказано при гепатитах, нефрозонофритах, гипотиреозе, сердечно-сосудистой недостаточности II-III степени, выраженном атеросклерозе, тромбозах, нарушениях свертываемости крови.

В экспериментах на крысах была доказана способность ПАСК нарушать развитие костей черепа. Препарат умеренно проникает в молоко кормящей женщины: при концентрации в крови 70 мкг/мл его содержание в молоке только 1 мкг/мл.

ПАСК нарушает всасывание рифампицина, эритромицина, линкомицина; эти препараты назначают с интервалом в 8 ч. Причинами нарушения всасывания являются ингредиенты лекарственной формы ПАСК (антациды), но не сам препарат. ПАСК может ослаблять антибактериальные эффекты стрептомицина, канамицина, мономицина. У быстрых ацетиляторов ПАСК замедляет процесс ацетилирования ГИНК на 20%.

Инсулин усиливает туберкулостатическое влияние ПАСК, а эстрогены, барбитураты и сульфаниламиды, уменьшающие содержание сахара в крови, ослабляют терапевтическое действие лекарства. ПАСК уменьшает коагулирующий эффект препаратов кальция. Сочетание ПАСК и витамина В12 приводит к нарушению усвоения последнего почти на 55%. У некоторых пациентов после приема ПАСК отмечали уменьшение концентрации дигоксина в крови на 40%.

Тиоацетазон не используется для лечения туберкулеза в РФ, тем не менее его побочные реакции представляют определенный медицинский интерес. При лечении тиоацетазоном необходим контроль функции печени, почек и состояния периферической крови. Он токсичен, может вызывать гепатиты, альбуминурию, тромбоцитопению, агранулоцитоз, гемолитическую анемию, дерматиты (вплоть до эксфолиативного дерматита, или синдрома Стивенса-

Джонсона). В странах Азии при использовании этого препарата часто отмечают расстройства со стороны ЖКТ, тогда как, по литературным данным, население стран Восточной Африки переносит его хорошо. Среди нежелательных эффектов отмечают затуманенное виденье предметов, конъюнктивит и головокружение. На частоту возникновения побочных эффектов тиацетазона существенное влияние оказывают такие факторы, как питание, физическая активность и воздействие солнечных лучей, а также генетические факторы. Следует отметить, что применение витаминов группы В и антигистаминных препаратов не защищает от побочного действия тиацетазона.

Противопоказания: заболевания печени, почек, органов кроветворения, сахарный диабет. В США этот препарат не применяют.

Нецелесообразно назначать тиацетазон одновременно с этионамидом и протионамидом из-за перекрестной лекарственной устойчивости. Препарат несовместим с противолепрозным препаратом диафенилсульфоном. Тиацетазон не рекомендуют применять совместно с амидопирином и барбитуратами.

Капреомицина сульфат используют исключительно при лечении туберкулеза. Существует мнение, что капреомицин менее токсичен, чем канамицин, при равной с ним эффективности; возможно, в будущем капреомицин заменит его.

Основные побочные эффекты: нефротоксичность (до 36%), ототоксичность, гепатотоксичность, лейкоцитоз, лейкопения, боль и уплотнение в месте инъекции, возможны психические нарушения. Капреомицин реже, чем аминогликозиды, вызывает нефротоксическую реакцию, поэтому при появлении побочного эффекта можно использовать полипептид 2-3 раза в неделю при тщательном контроле креатинина. Капреомицин реже вызывает снижение слуха, особенно при интермиттирующем приеме 2-3 раза в неделю.

При передозировке капреомицина возникают головокружение, нарушение слуха, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, паралич дыхательных мышц, нарушения функции почек. Показаны промывание желудка, прием активированного угля, контроль кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и дыхательной функции (вплоть до применения ИВЛ), введение достаточного количества жидкости, а при почечной недостаточности – гемодиализ.

Противопоказания: детский возраст, беременность и индивидуальная непереносимость.

Нежелательно одновременное назначение капреомицина сульфата с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, стрептомицином, канамицином, биомицином и неомицином вследствие суммирования их нефро- и ототоксических эффектов. Блокада нервно-мышечной передачи, вызванная этим препаратом, может усиливаться при применении эфирного наркоза и блокироваться неостигмином.

Среди новых аминогликозидов амикацин наиболее токсичен. Отмечены нефротоксичность (олигурия, протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность), снижение слуха, вестибулярные нарушения, тошнота, рвота, аллергические реакции, реже – артериальная гипотензия, суперинфекция устойчивыми к препарату микроорганизмами.

Противопоказания: острая почечная недостаточность и повышенная чувствительность к амикацину.

Беременным препарат категорически противопоказан (категория D). В период лактации назначение амикацина может быть причиной прекращения грудного вскармливания. Влияние амикацина на мутагенез, канцерогенез и фертильность не изучено.

Амикацин нельзя назначать с другими нефротоксичными и ототоксичными препаратами. Одновременное применение амикацина с пенициллинами и цефалоспоридами расширяет спектр антибактериального действия, но повышает риск токсических эффектов. Цефалоспорины в большей степени увеличивают нефротоксичность амикацина. При смешивании *in vitro* в-лактамов антибиотиков с амикацином происходила частичная инактивация антибиотиков. При использовании амикацина одновременно с петлевыми диуретиками (например, фуросемидом) риск токсических реакций также возрастает.

Побочное действие фторхинолонов. Офлоксацин и ципрофлоксацин оказывают бактерицидное действие *in vitro* на МБТ; более современные фторхинолоны могут быть и более действенными. Имеются основания считать, что офлоксацин и ципрофлоксацин обладают примерно одинаковой терапевтической активностью. Зафиксирована перекрестная устойчивость возбудителя к этим двум препаратам, так же как и к другим фторхинолонам, таким как левофлоксацин (L-изомер – активная часть – офлоксацин), но не к их сочетанию с другими противотуберкулезными средствами.

Побочные действия реакции препаратов отмечаются не часто. Они выражаются в нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта или центральной нервной системы, в крайне редких случаях отмечают разрывы ахиллова сухожилия. Препараты данной группы не следует назначать беременным и растущим детям, так как они могут нарушать процессы роста. Симптомы психоза возникают при одновременном приеме фторхинолонов, циклосерина и протионамида.

В настоящее время доказан выраженный антагонизм с рифампицином только для ломефлоксацина. Для офлоксацина антагонизм отсутствует, поэтому в ряде схем (при сохраненной чувствительности к рифампицину и резистентности к изониазиду и этамбутолу) рекомендуется совместное применение его с рифампицином.

Лучшая переносимость офлоксацина, по-видимому, может быть связана с самой высокой избирательностью воздействия на ДНК-гиразу бактерий по сравнению с аналогичным ферментом млекопитающих (табл. 5).

Метаболизм офлоксацина в организме незначителен и до 90% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, чего нельзя сказать о ципрофлоксацине, метаболизм которого в значительной мере связан с нагрузкой на печень.

У офлоксацина биодоступность составляет 98-100%, что делает его более привлекательным по сравнению с ципрофлоксацином (70-75%). У офлоксацина разработана и активно применяется инфузионная форма (в отличие от ломефлоксацина), которая важна в терапии тяжелых форм туберкулеза и при интракавернозном применении.

В 1999-2000 годах уже на стадии клинического использования были выявлены существенные побочные действия у новых фторхинолонов: гатифлоксацина и тровафлоксацина (кардиотоксичность – удлинение интервала QT и гепатотоксичность). Есть претензии по фото- и кардиотоксичности к спарфлоксацину.

Основные побочные действия фторхинолонов:

- ЖКТ: изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея;
- ЦНС: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги;
- аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для спарфлоксацина);
- редко:
 - опорно-двигательный аппарат: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий;
 - почки: кристаллурия, транзиторный нефрит;
 - сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме;
- другие: наиболее часто – кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

Нежелательны сочетания с антацидами, магнийсодержащими слабительными средствами, аминофиллином, варфарином, сульфатом железа, кофеином, теофиллином.

Фторхинолоны хорошо переносятся больными, частота нежелательных эффектов во время их применения колеблется в пределах от 3 до 20%. Выраженные побочные реакции, требовавшие отмены препарата, регистрируются лишь у 2,5% больных.

Практически все руководства и инструкции по антибиотикотерапии не рекомендуют применять препараты у детей, а также при беременности, во время родов и в период лактации из-за угрозы осложнений у плода/новорожденного.

C. Roongruangpitayakul и C. Chuchottaworn (2013) описали случаи периферической нейропатии и поражения зрительного нерва при приеме **линезолида**. В литературе есть также описание полной потери зрения при лечении МЛУ ТБ этим препаратом.

Таблица 5. Частота побочных реакций (%) при применении фторхинолонов

Побочные эффекты	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	НОР	ЭНО	ЛФЛ	СПФЛ	ФЦН	ТОФЛ	ТЕФЛ
Всего, средние данные (число больных, у которых проведено лечение)	9,3 (9473)	4,5 (15641)	9,7 (1437)	9,1 (2206)	6,2 (2407)	10,1 (3238)	4,8 (2754)	21 (4234)	3,6 (30Ю)	31,5 (2602)
В том числе:										
со стороны ЖКТ	2,1-5,0	3,0-3,2	4,2	1,8-2,8	3,8	3,9-5,1	2,0	11,0	2,3	13,4
со стороны ЦНС	0,4-1,6	0,9-1,0	1,1-1,2	0,8-4,4	1,2	2,3-5,5	0,6	9,0	0,4	7,4
кожные реакции (сыпь, зуд)	0,1-1,4	0,4-0,7	1,3-2,4	0,4-0,6	0,6-0,7	3,5	1,6	3,0	0,8	2,4
фоточувствительность	0,04		0,8			2,1-2,4		0,6		
Отклонения в лабораторных показателях:										
гематологические	1,0	0,5	2,5	5,3	0,2-0,7	0,7	0,4-1,2	0,3	0,06-0,08	Описано развитие гемолитической анемии и тромбоцитопении
повышение трансаминаз	1,4	2,4	1,8	2,7	0,9	0,4	3,2	0,6	2,3	
повышение креатинина	0,2	1,3	0,8	0,8	0,5		0,1	0,7	0,4	
протеинурия	0,6			0,5			0,1		0,2	

Примечание:

ЦФЛ – ципрофлоксацин; ОФЛ – офлоксацин; ПФЛ – пefлоксацин; НОР – норфлоксацин; ЭНО – эноксацин; ЛФЛ – ломефлоксацин; СПФЛ – спарфлоксацин; ФЦН – флероксацин; ТОФЛ – тосуфлоксацин; ТЕФЛ – темафлоксацин.

Бедаквилин противопоказан детям до 18 лет, беременным и женщинам в период лактации, лицам с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, а также при наличии почечной и печеночной недостаточности. Использование препарата ограничено пациентам старше 65 лет, при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции, при декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности, у больных с электролитными нарушениями и гипотиреозом. При назначении бедаквилаина возможны нарушения со стороны нервной системы — головная боль, головокружение; поражение желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея; боль в суставах и мышцах, повышение АлТ и АсТ. У некоторых больных развивается кровохарканье, анорексия. Препарат нельзя сочетать со средствами группы рифампицина, в том числе с рифабутином. Клинические данные о совместном назначении бедаквилаина и АРВТ отсутствуют.

В последнее время появились **комбинированные таблетированные формы**, содержащие четыре, три или два наиболее активных противотуберкулезных химиопрепарата: **майрин** (изониазид, рифампицин и этамбутол); **майрин II** (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид); **рифатер**, **трикокс** (изониазид, рифампицин, пиразинамид), **тибинекс** (изониазид и рифампицин), **ломекомб** (изониазид, ломефлоксацин, пиразинамид, этамбутол, пиридоксин), а также другие комбинированные химиопрепараты.

Комбинированные препараты с осторожностью назначают больным эпилепсией, с нарушениями функции ЦНС и почек, больным пожилого возраста. Особое внимание должно быть уделено состоянию органов зрения: следует специально обращать внимание пациентов на возможное изменение остроты зрения. Побочное действие при применении рассматриваемых лекарственных форм определяется характером реакций, которые могут вызывать компоненты препаратов, включенные в сочетание. Нежелательные реакции могут проявляться:

- в виде кожно-аллергических реакций (зуд, крапивница, дерматиты, фотосенсибилизация, анафилактические реакции);
- со стороны желудочно-кишечного тракта (явления стоматита и сухость во рту, нарушение аппетита, изжога, тошнота, метеоризм и боли в животе, диарея или запор, возможна рвота) и отклонения со стороны функции печени (повышение активности трансаминаз, уровня билирубина в крови, гепатит);
- со стороны центральной и периферической нервной системы (нарушение сна, головная боль и головокружение, спутанность сознания с нарушением ориентации, парестезии, судороги, периферические невриты, включая неврит и атрофию зрительного нерва);
- со стороны мочевыделительной системы (гематурия и гемоглобинемия, нарушение мочеиспускания у мужчин, нарушение выделительной функции почек, интерстициальный нефрит, возможна острая почечная недостаточность);
- со стороны системы кроветворения (транзиторная лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, агранулоцитоз);

- со стороны костно-мышечной системы (миалгии, артралгии, артрит, острый приступ подагры);
- возможно нарушение менструального цикла;
- вторичный микоз (чаще всего кандидоз), в первую очередь как следствие подавление нормальной микрофлоры рифампицином.

Несмотря на достаточно хорошую переносимость фиксированных лекарственных форм, необходим постоянный контроль врача за переносимостью и за возможными наиболее тяжелыми реакциями (например, нарушение зрения, неврит зрительного нерва и риск атрофии, серьезные нарушения кроветворения). При возникновении нежелательных реакций в зависимости от характера и их выраженности (легкие, тяжелые) терапия может быть продолжена под контролем врача, симптоматического лечения или препарат следует отменить и перейти на применение каждого препарата в отдельности до решения вопроса о целесообразности изменения комплекса противотуберкулезных препаратов с учетом их переносимости.

Противопоказанием к применению фиксированных форм являются: гепатит, желтуха, неврит зрительного нерва, повышенная чувствительность к одному или нескольким компонентам препарата, острый приступ подагры.

В связи с увеличением в структуре больных туберкулезом случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза проблема развития побочных реакций приобретает особую остроту. Больные с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, как правило, наряду с этими инфекциями имеют неблагоприятный коморбидный фон в виде вирусных гепатитов (чаще всего гепатита и/или сочетания гепатитов В+С), висцеральных кандидозов и других заболеваний. Это способствует быстрому появлению разнообразных токсических реакций на введение противотуберкулезных химиопрепаратов, особенно при одновременном назначении антиретровирусной и противотуберкулезной терапии. М. Van der Walt и соавторы (2013 г.) показали, что 6,9% пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции имели хотя бы одну серьезную патологию, связанную с побочным действием противотуберкулезных лекарств, доминировали ототоксические эффекты (38,9%).

Современные исследования показывают, что раннее назначение АРВТ, благоприятно сказывающееся на восстановлении иммунитета и течении туберкулезной инфекции, в то же время способствует повышению риска развития токсических реакций. Побочные реакции у больных с сочетанной патологией ТБ+ВИЧ являются одной из основных причин неуспеха в лечении и развития множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ.

Лечение токсических побочных реакций

Профилактика токсических побочных реакций начинается с момента поступления больного в стационар с назначения комплекса витаминов и дезинтоксикационной терапии. Уменьшая интоксикационную нагрузку на различные органы и ткани, вызванную туберкулезной инфекцией, такая терапия снижает риск токсических реакций на применение противотуберкулезных препаратов.

Назначение витамина В₁, 6% раствор по 1,0 мл в день, позволяет предупредить развитие ототоксических осложнений на противотуберкулезные антибиотики. Витамин В₆, 5% раствор 1,0 мл, устраняет негативное влияние изониазида, пиразинамида, ПАСК, этионамида. Витамин А по 1 драже в день после еды обеспечивает профилактику офтальмотоксических нарушений этамбутола; кроме того, этот витамин способствует восстановлению сурфактанта. Витамин С стимулирует деятельность коры надпочечников, обладает выраженным антиоксидантным действием, индуцирует дезинтоксикационную функцию печени, что улучшает структуру гепатоцитов. Также назначаются фолиевая кислота в дозе 400 мкг в день и комплекс поливитаминов.

Если, несмотря на прием витаминов, у больного все же появились токсические реакции, дозу вышеуказанных витаминов следует увеличивать, особенно витамина В₆ – до 6,0-7,0 мл и витамина С – до 2,0 граммов в сутки.

Назначение антигипоксантов, антиоксидантов и ангиопротекторов наряду с положительным влиянием на патогенез туберкулезного процесса предупреждает развитие токсических реакций со стороны различных органов.

Антиоксиданты устраняют нарушения в системе перекисного окисления липидов, оказывают выраженное гепатопротективное действие.

Это тиосульфат натрия 30% раствор, назначаемый по 10,0 мл внутривенно в течение 20-30 дней и витамин Е по 100-200 мг в сутки per os ежедневно в течение 1 месяца или 2% раствор 1,0 мл последнего внутримышечно. Витамин Е, кроме того, устраняет нарушения желчеобразования, улучшает экскрецию желчных кислот, холестерина.

Ангиопротекторы благотворно воздействуют на стенки кровеносных сосудов, восстанавливая кровоток в различных органах: трентал по 0,2 – 3 раза в день в течение 30 дней, курантил по 0,025-0,05 – 3 раза в день в течение 30 дней, стугерон по 0,025 – 3-4 раза в день в течение 30 дней.

Антигипоксантной активностью обладают рибоксин 0,2 в суточной дозе от 0,6 до 1,2 грамма в течение 20-30 дней, парацетам и его аналоги.

В СПб НИИ фтизиопульмонологии в качестве эффективного антигипоксанта использован олифен. Кроме антигипоксантного свойства, препарат обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Его назначают в дозе 2,0 мл 7% раствора внутривенно в 400 мл изотонического раствора хлористого натрия со скоростью введения 40 капель в минуту в течение 10 дней. Затем лечение продолжают перорально по 25 – 3 раза в день в течение 20 дней.

Учитывая взаимосвязь и взаимозависимость процессов гипоксии, перекисного окисления липидов и токсических поражений, показано сочетанное применение этих препаратов, например рибоксина и витамина Е; олифена, витамина Е и преднизолона.

Для коррекции ототоксических реакций положительно зарекомендовал себя комплексный сукцинатсодержащий антигипоксикант цитофлавин, обладающий неспецифическим ототропным и цитопротекторным действием. В состав препарата входит янтарная кислота, рибоксин, рибофлавин и никотинамид. При возникновении ототоксических реакций препарат назначается по 10 мл внутривенно на 200 мл 5% раствора глюкозы (допустимо – на физиологическом растворе) в течение 10 дней. По данным С. Г. Журавского (2009), применение цитофлавина оказывает преимущественное влияние на центральное звено слухового анализатора, улучшая разборчивость речи, что компенсирует его периферический дефицит.

Для устранения побочных реакций со стороны печени показано назначение кверцетина, вырабатываемого из гречихи и обладающего выраженным антиоксидантным действием, в таблетках по 0,02 – 3-4 раза в день 5-7 недель.

Существенно улучшаются обменные процессы в пораженных органах и тканях при назначении препаратов анаболического действия: оротат калия по 0,25 – 3 раза 30 дней, глутаминовая кислота по 0,51,0 – 2-3 раза в день.

Положительное действие унитиола на функции гепатоцитов показала Н. Э. Гурылева (1994 г.). Препарат назначается в виде 5% раствора по 5,0 мл внутримышечно через день на 30 дней. Она же предлагает для коррекции нарушений функций печени димефосфон 15% раствор 150 мл в виде питья или 5% раствор внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг веса больного. Курс препарата 2-4 недели, его можно принимать или вводить однократно или дробно. Препарат улучшает объемный кровоток при пероральном приеме в 2 раза, внутривенном – в 4 раза, химиотерапию при этом можно не отменять.

При появлении клиники лекарственного гепатита на первое место выходят стандартные гепатопротекторы. В зависимости от тяжести состояния больного назначаются различные препараты. Эффективным гепатопротектором считается эссенциале, который назначается внутривенно в растворе 5% глюкозы по 1-2 ампулы по 10,0 мл, или 2-4 ампулы по 5,0 мл, или по 2 капсулы 3 раза per os на 20-30 дней. Внутривенный и пероральный прием могут чередоваться или сочетаться.

Препарат карсил по 1 таблетке 3 раза в течение 30 дней улучшает структуру гепатоцитов и регенерирует ткань печени.

Силибор в таблетках по 0,04-0,08 – 3 раза в день предотвращает возникновение цитолиза и холестаза, улучшает функцию системы ПОЛ, обладает мембраностабилизирующими свойствами.

Современными высокоэффективными гепатопротекторами являются лекарственные препараты реамберин и ремаксол. По влиянию на величину био-

химических показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект достигнут при использовании ремаксола, несколько уступал ему реамберин, менее значительные результаты получены на фоне введения адеметионина.

Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат используется в качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при интоксикациях различной этиологии, в том числе и в практике медицины критических состояний.

Применение реамберина на ранних сроках химиотерапии при туберкулезе в большинстве случаев купирует проявления «бактериального криза» и позволяет сохранить полный объем противотуберкулезной терапии, что является жизненно важным для пациентов. При хронических формах туберкулеза реамберин сохраняет полный или частично уменьшенный объем противотуберкулезной терапии, что для данной категории больных всегда является весьма проблематичным (в силу наличия выраженных изменений со стороны многих органов и систем).

Ремаксол также обладает выраженным гепатопротекторным действием, улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, повышает устойчивость мембран этих клеток к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты.

Ремаксол используется при лечении заболеваний, сопровождающихся вирусным и лекарственным поражением печени, а также при интоксикациях организма различной степени тяжести. Детоксицирующая активность препарата обеспечивается стимуляцией оттока желчных кислот, предотвращая застой желчи и отравление организма желчными кислотами, в результате восстанавливается функция печени, не меняя при этом реологических свойств крови. Ремаксол нормализует показатели, характеризующие степень поражения гепатоцитов (АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТП) и функциональное состояние печени.

В состав раствора входят янтарная кислота, рибоксин (инозин), метионин и никотинамид, а также электролиты — натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и соль-стабилизирующий агент N-метилглюкамин. Наиболее активным компонентом является янтарная кислота — универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса. В физиологических условиях она диссоциирована, являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакции цикла трикарбоновых кислот Кребса, поэтому название ее аниона — сукцинат — часто используют как синоним янтарной кислоты. При этом мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.

Комбинация сукцината с ключевыми коферментами и метаболитами жизнедеятельности клетки потенцирует возможность действия антигипоксанта на разных уровнях метаболической цепи. Ремаксол усиливает скорость анаэробно-

го гликолиза за счет действия рибоксина, входящего в его состав, при этом обеспечивается поставка готового НАД⁺, никотинамида. Другой компонент — метионин препятствует отложению в печени молекул нейтральных липидов и является кофактором реакций трансметилирования, необходимых для протекания синтетических процессов в гепатоцитах и восстановления глутатионзависимых ферментов.

Активность компонентов, входящих в представляемую композицию, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Метаболическую композицию ремаксол, обладающую антиоксидантным/антигипоксантным действием, следует рассматривать как наиболее перспективный метаболический корректор с гепатопротективной активностью.

Преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает. Будучи сукцинатсодержащим антиоксидантом/антигипоксантом ремаксол усиливает скорость анаэробного гликолиза, при этом обеспечивается поставка готового НАД⁺ и уменьшаются проявления жировой дистрофии гепатоцитов.

Использование ремаксолола, обладающего гепатопротективным, антигипоксическим, антиоксидантным и цитопротективным эффектами, в составе комплексной патогенетической терапии больных вирусными гепатитами значительно улучшает биохимические показатели, уменьшая выраженность цитолитического и холестатического синдромов, что подтверждено результатами многоцентрового рандомизированного исследования. Препарат снижает активность процессов липопероксидации и эндотоксикоза и повышает потенциал антиоксидантной защиты.

Гепатотоксичность и формирование холестаза у больных, получавших антимикробную химиотерапию по поводу туберкулеза легких, устраняют ремаксололом посредством связывания непрямой фракции билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоците. Препарат снижает активность щелочной фосфатазы и ГГТФ, способствует окислению холестерина в желчные кислоты и уменьшению холестаза, улучшает аминокислотный обмен в печени и активизирует окислительно-восстановительные процессы, снижает цитолиз. Кроме того, он повышает активность ферментов свободно-радикальной защиты (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), а также общие показатели антиоксидантной защиты организма — общую антиоксидантную способность сыворотки и общий антиоксидантный статус. И при этом не требуется отмены лекарственных средств для лечения основного заболевания.

Установлено влияние ремаксолола на основные звенья антиоксидантной системы клеток при лекарственном поражении печени. Препарат повышает уровень восстановленного глутатиона, сохраняет концентрацию сульфгидрильных групп белков в ткани печени, что позволяет добиться сохранения тиолдисульфидного статуса гепатоцитов. Установлено поддержание энергетических субстратов гепатоцитов за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфат де-

гидрогеназы. Это предупреждает оксидативное повреждение глутатионредуктазы, концентрация которой, под влиянием ремаксола, возросла выше уровня нормы. Мембраностабилизирующий эффект сопровождается снижением уровня гидроперекисей липидов, а метаболический проявляется в уменьшении эндогенной интоксикации и интенсивности липопероксидации.

Внутривенное введение раствора ремаксола больным туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной и/или вирусной гепатотоксичности способствует эффективному снижению клинических синдромов поражения печени (диспепсического и астеновегетативного), уменьшая проявления цитолитического синдрома. У больных с изолированным лекарственным поражением подобный эффект более выражен по сравнению с больными с сопутствующим вирусным гепатитом.

Антиоксидантное действие препарата проявляется активацией ферментов дыхательной цепи на фоне увеличения синтеза и потребления макроэргов (АТФ). Это подтверждает быстрая нормализация ЛДГ и транзиторная гиперурикемия, обеспечивая переключение анаэробных процессов на аэробные и улучшая энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивая синтез макроэргов и устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Ремаксол снижает цитолиз, что проявляется в снижении индикаторных ферментов: аспартамино-трансфераз, аланинаминотрансфераз.

Метионин, цианокобаламин, глюкозу назначают для уменьшения токсического действия пипразинамида.

Доказана возможность лекарственной гепатопротекции при рифампицин-обусловленных нарушениях функции печени: назначают эссенциале, карсил, легален, липотропные вещества (метионин) и т.п. При жировом гепатозе показаны ноотропил (пирацетам) и рибоксин. Снижение объемного кровотока печени, вызванное длительным приемом рифампицина, может быть скорректировано приемом 15% р-ра димефосфона (150 мг/кг/сут).

При длительном приеме рифампицина показано периодическое назначение коротких курсов (10-14 дней) желчегонных препаратов: аллохола, холагола, холензима и других. При появлении токсических реакций, связанных с приемом изониазида и рифампицина, в схему лечения наряду с гепатопротекторами, антигипоксантами и антиоксидантами должны входить и эти препараты.

Их целесообразно сочетать с антиспастическими препаратами: но-шпа 0,04-0,08 – 2-3 раза в день или 2% раствор 2,0-4,0 мл внутримышечно, платифиллин 0,2% раствор 1,0-2,0 мл подкожно. При появлении болевого синдрома в клинике лекарственного гепатита назначение этих препаратов обязательно. Тяжелое токсическое поражение печени является показанием для назначения глюкокортикоидных гормонов.

При длительной полихимиотерапии, сопровождающейся развитием дисбактериоза, рекомендуется проведение курса энтеросорбции. В настоящее время в противотуберкулезных клиниках энтеросорбция в основном осуществляется с

применением активированных углей медицинского назначения (карболен, карбоктин, СУГС, СУМС-1), энтеросорбентов на основе лигнина (полифепан). Длительный прием вышеперечисленных препаратов нередко сопровождается нарушением моторной функции кишечника и развитием стойких запоров, что требует соответствующей коррекции и зачастую является препятствием для назначения их больным туберкулезом, длительность лечения которых составляет 9 месяцев и более.

Тяжелые случаи токсических нарушений со стороны различных органов являются показанием для назначения гемосорбции и гемодиализа.

Выявление метаболического ацидоза как побочного эффекта при лечении изониазидом — показание к немедленному введению бикарбоната натрия однократно или повторно (ориентируются по рН, концентрации натрия и т.д.). Изначально показаны осмотические диуретики; их введение продолжают еще несколько часов после выраженного улучшения состояния. Контролируют объем принимаемой и выделяемой жидкости.

Для профилактики негативных побочных реакций при лечении этионамидом или протионамидом актуальны медикаменты, направленные на защиту ЖКТ, а именно препараты висмута, обволакивающие средства, никотиновая кислота, никотинамид. Для предупреждения периферических невритов назначают пиридоксин.

Проведение противосудорожной терапии включает немедленное купирование приступа с защитой головы от ушибов, травмы языка и дыхательных путей и с введением фенитоина внутривенно или внутримышечно 20 мг до 100-300 г, диазепама 10 мг внутривенно и кислородотерапии.

В момент возникновения судорог отменяется препарат, вызвавший их. Противосудорожная терапия продолжается с применением фенитоина, 3-5 мг/кг поддерживающей дозы и первоначальной до 50-100 мг/кг; вальпроевой кислоты по 0,3 г 3 раза в день; увеличением дозы витамина В6 до 200 мг. После назначения противосудорожной терапии можно возобновить прием препарата или при необходимости снизить дозировку, сохраняя схему лечения. Судороги в анамнезе не служат противопоказанием для использования препарата, если судорожное состояние поддается контролю на фоне противосудорожной терапии.

Странное поведение, галлюцинации, непонятные мысли и агрессия требуют немедленной медицинской помощи с введением галоперидола 1-5 мг внутрь или внутримышечно, по необходимости с повторением введения каждый час; назначения бензодиазепамина при тревоге и витамина В6 в дозе 300 мг. Препарат, вызвавший психоз, отменяется на короткий период (от одной до четырех недель) с возобновлением лечения и возможным снижением дозировки. Некоторые больные нуждаются в психотропной терапии на протяжении всего периода химиотерапии. Симптомы психоза обычно обратимы и проходят после завершения лечения.

Чрезвычайно важно предупредить суицидальную попытку, которая обычно возникает на фоне депрессии. Ее вызывают циклосерин, фторхинолоны и протионамид. Улучшение социально-экономических условий, проведение ин-

дивидуальных и групповых консультаций психологом, назначение антидепрессантов в виде приема суточной дозы amitриптилина 25-250 мг купируют явления депрессии и предупреждают развитие суицидальных попыток.

Для предупреждения нейротоксических эффектов циклосерина назначают глутаминовую (0,5 г 3-4 раза/сут) и никотиновую кислоты, АТФ, пиридоксин, седативные средства.

При снижении уровня калия необходимо определять также уровень магния и кальция. Важно компенсировать сдвиги состава электролитов. При отсутствии показаний к неотложной терапии (калий сыворотки $>2,5$ ммоль/л, работа сердца не нарушена) препараты калия обычно назначают внутрь в дозе 40-120 ммоль/сут. При всех формах гипокалиемии можно назначить калия хлорид. Тяжелая гипокалиемия требует внутривенного назначения хлорида калия в дозе 40 ммоль/л.

При увеличении креатинина необходимо отменить инъекционный препарат и назначить внутривенную дезинтоксикационную терапию 5% раствором глюкозы, Рингера, изотонического раствора натрия хлорида. Вместе с глюкозой вводят витамин С (1000 мг/сут.). Можно использовать гемодез до 400 мг в сутки. В течение суток нельзя вводить более 1,5-2 л жидкости, так как перегрузка опасна и требует проведения контроля диуреза. Леспенефрил по 1-2 чайных ложки 2-3 раза в сутки, возможно, помогает купировать нефротоксический эффект инъекционного препарата.

Гипотиреоз возникает при приеме протионамида и ПАСК после нескольких месяцев лечения и диагностируется при исследовании тиреотропного гормона. При определении ТТГ выше 10 мМе/л назначают лечение левотироксином натрия с 25 мг и добавлением дозы при необходимости. После отмены противотуберкулезных препаратов наступает полная обратимость симптомов и нормализация уровня тиреотропного гормона. Тошнота и рвота уменьшаются в процессе терапии и хорошо поддаются действию симптоматических средств. Дегидратация и противорвотная терапия, а также блокаторы H_2 -рецепторов позволяют купировать явления гастрита. Лоперамид, смекта и диета, богатая белками, позволяют остановить синдром диареи. Артралгию суставов могут вызвать пипразинамид и фторхинолоны. Назначение нестероидных противовоспалительных средств и лечебная гимнастика позволяют купировать данный побочный синдром.

Заключение

Побочные действия противотуберкулезных препаратов ограничивают возможности проведения полноценной химиотерапии, особенно при использовании стандартных курсов. Химиопрепараты, оказывая токсическое, сенсibiliзирующее действие на организм больного, могут вызывать различные побочные эффекты. Особенно часто они возникают при наличии сопутствующих заболеваний печени, желудка, почек, сердечно-сосудистой системы и пр. Поэтому при выборе химиопрепаратов по возможности следует избегать назначения таких средств, которые при имеющемся состоянии различных органов и систем больного противопоказаны или могут вызвать побочные реакции. При этом следует иметь в виду, что побочное действие скорее выявляется при назначении максимальных терапевтических доз.

Большинство побочных реакций умеренно выражены и купируются без нанесения ущерба противотуберкулезной терапии. Иногда сложно определить, какой препарат вызвал нежелательный эффект, так как больные получают комбинацию лекарственных средств. Неблагоприятные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой. Некоторые побочные реакции самостоятельно исчезают после начала лечения. В остальных случаях необходимо активно купировать возникновение побочных реакций.

При применении 3 противотуберкулезных препаратов побочные реакции наблюдались у 17,5% больных, 4 препаратов – у 18,2%, 5 – у 22,7% больных. Однако побочный эффект химиопрепаратов в 2-3 раза чаще проявлялся у больных, имеющих сопутствующие заболевания. Для раннего распознавания побочных реакций используются иммунологические тесты с химиопрепаратами. Десенсибилизирующие средства, кортикостероидные препараты, экстракорпоральные методы лечения позволяют ликвидировать побочное действие химиопрепаратов у 64% больных без их отмены, и только у 36% больных пришлось заменить препарат, вызвавший побочный эффект.

Одновременное применение различных патогенетических средств может предупредить или ликвидировать побочные действия химиопрепаратов. Отмена их производится только при явлениях полной непереносимости или опасности вызвать тяжелые проявления лекарственных осложнений.

ТЕСТЫ

1. *Назовите основные причины осложнений лекарственной терапии:*
 - а) количество медикаментов;
 - б) возраст пациентов;
 - в) ненадлежащее назначение лекарств;
 - г) территория проживания пациентов;
 - д) самолечение.

2. *Назовите причины неэффективности этиотропной терапии при туберкулезе:*
 - а) назначение неполных схем лечения;
 - б) отсутствие приверженности больного к лечению;
 - в) отсутствие лабораторного контроля за лечением;
 - г) побочные реакции на химиотерапию;
 - д) амбулаторное лечение больных.

3. *Побочной реакцией на противотуберкулезный препарат считают:*
 - а) развитие аллергической реакции при введении препарата;
 - б) отсутствие клинико-рентгенологического эффекта;
 - в) формирование вторичной лекарственной устойчивости;
 - г) развитие токсической реакции на препарат;
 - д) сохранение бактериовыделения.

4. *Группами риска развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты являются:*
 - а) больные распространенным, полидеструктивным туберкулезом;
 - б) больные пожилого возраста;
 - в) больные с разнообразными сопутствующими заболеваниями;
 - г) беременные;
 - д) дети до 14 лет.

5. *Группами риска развития аллергических побочных реакций являются:*
 - а) лица с аллергологическим анамнезом;
 - б) больные инфильтративным туберкулезом легких;
 - в) работники медицинских учреждений, контактирующие с лекарствами;
 - г) больные, страдающие алкоголизмом и наркоманией;
 - д) лица с гиперэргическими туберкулиновыми пробами.

6. Основные аллергические побочные реакции:

- а) аллергический дерматит;
- б) анафилактический шок;
- в) эритема нодозум;
- г) аллергический ринит;
- д) тромбоцитопения, гемолиз эритроцитов.

7. Передозировка противотуберкулезных препаратов может быть обусловлена:

- а) назначением препаратов без учета противопоказаний;
- б) поражением основных систем детоксикации;
- в) длительным сроком хранения препаратов;
- г) введением препаратов неформализованным способом;
- д) синергизмом действия химиопрепаратов.

8. Препараты группы ГИНК обладают:

- а) гепатотоксичностью;
- б) нейротоксичностью;
- в) кардиотоксичностью;
- г) нефротоксичностью;
- д) ототоксичностью.

9. Самый «тяжелый» для печени противотуберкулезный препарат — это:

- а) рифампицин;
- б) этионамид;
- в) изониазид;
- г) ципрофлоксацин;
- д) пипразинамид.

10. Основные клинические симптомы гепатотоксичности — это:

- а) синдром увеличенной печени;
- б) диспептический синдром;
- в) кожные поражения;
- г) болевой синдром;
- д) дизурические явления.

11. Беременным противопоказано назначение:

- а) ГИНК;
- б) рифампицина;
- в) циклосерина;
- г) этамбутола;
- д) ПАСК.

12. Ломефлоксацин нельзя назначать вместе с:

- а) ГИНК;
- б) рифампицином;
- в) этамбутолом;
- г) пиразинамидом;
- д) амикацином.

13. Перхлозон нельзя назначать одновременно с:

- а) ПАСК;
- б) этионамидом;
- в) офлоксацином;
- г) тиацетазоном;
- д) циклосерином.

14. Для профилактики побочных токсических реакций назначают:

- а) витамины;
- б) антиоксиданты;
- в) антигипоксанты;
- г) ингибиторы протеаз;
- д) глюкокортикоидные гормоны.

15. Ремаксол оказывает следующее действие:

- а) гепатопротективное;
- б) дезинтоксикационное;
- в) кардиотропное;
- г) иммуностимулирующее;
- д) антиоксидантное.

Список рекомендуемой литературы

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М.: Когито-Центр, 2004. 200 с.
2. Виноградова Т. И., Суханов Д. С., Заболотных Н. В. и соавт. Сравнительное влияние ремаксола и адеметионина на репаративно-регенераторные процессы печени в условиях экспериментального хирургического вмешательства // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2011. № 1. С. 56-61.
3. Визель А. А., Гурылева М. Э. Туберкулез. Этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, лечение. М.: Гэотар Медицина, 2000. 204 с.
4. Вольф С. Б., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2009. № 1. С. 172-176.
5. Гурылева М. Э. Туберкулез и заболевания печени // Фтизиатрия (национальное руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 349-351.
6. Дунтау А. П. Механизмы эндотоксикоза при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза. 2000. № 1. С. 37-39.
7. Журавский С. Г. Ухо и метаболизм (патобиохимические аспекты). Слухоулучшающий эффект цитофлавина в сурдологической практике. Пособие для врачей. СПб., 2009. 72 с.
8. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Наука, 2004. 368 с.
9. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства / Под ред. М. Д. Машковского. М.: РЦ «Фармединфо», 1998. 456 с.
10. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 450-459.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. Национальная ассоциация фтизиатров, 2013. 48 с.
12. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-(дезоксиде)-1-(N-метиламино)-D- глюкоитола. Автореф. дисс. д. б. н. СПб., 2005. 49 с.
13. Колпаков М. А., Колпакова Т. А., Летягина Е. А. и соавт. Возможности использования углерод-минерального энтеросорбента СУМС-1 в пульмонологии и фтизиатрии: Библиотека практического врача. Новосибирск: ИД «Манускрипт», 2003. 32 с.
14. Материалы заседания комитета экспертов ВОЗ по туберкулезу. Париж. 1999 г. (прилож. 4).
15. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 2-й том. М.: Новая Волна, 2000. 608 с.
16. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология. СПб.: «Фолиант», 2000. 525 с.
17. Мишин В. Ю. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких // Материалы XI Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». 2 том. М., 2002. С. 74-87.
18. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Г. И. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург, 2004. 208 с.
19. Навашина С. М., Навашин П. С. Фторхинолоны — современное значение в антибактериальной терапии, перспективы развития // Антибиотики и химиотерапия. 1996. Т. 41. № 9. С. 4-10.
20. Оболенский С. В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: Методические рекомендации. СПб., 2002. 23 с.
21. Побочные действия антибактериальных химиотерапевтических средств // Противомикробные средства / Под ред. В. Б. Кузина. Н. Новгород, 2008. С. 26-32.
22. Потиевский Э. Г., Новиков А. И. Медицинские аспекты применения пектина. М.: Мед. книга, 2002. 96 с.
23. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза // ISBN 978 92 4 454695 6 (NLM classification: WF 310) ВОЗ, 2007. С. 49-69.
24. Сливка Ю. И. Сравнительная характеристика гепатотоксичности изониазида, рифампицина и пиперазинамида // Фармакология и токсикология. 1989. № 4. С. 82-85.
25. Смирнова Н. Г., Чефу С. Г., Коваленко А. Л. с соавт. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксол на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2010. № 9. С. 24-28.

26. Соколова Г. Б. Ломефлоксацин (максаквин) в комплексном лечении туберкулеза: Учебное пособие. М., 2002. 16 с.
27. Сологуб Т. В., Горячева Л. Г. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени // Клиническая медицина. 2010, № 1. С. 62-66.
28. Степаншин Ю. Г. и соавт. Молекулярные механизмы устойчивости микобактерии туберкулеза к лекарственным препаратам // Антибиотики и химиотерапия. 1999. № 4. С. 39-43.
29. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.: Полимаг, 1997. 191 с.
30. Стрелис А. К. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью — угроза всему населению России // Материалы междунароной конференции «Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века». М., 2000.
31. Суханов Д. С. Антиоксидантные свойства ремаксолола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 4. С. 45-48.
32. Суханов Д. С., Павлова М. В., Виноградова Т. И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 8. С. 50-56.
33. Сухих Г. Т. Проблема фармакотерапии во время беременности // Федеральное справочное «Социальное развитие и демография». 2011. С. 253-256.
34. Фещенко Ю. И. Особливості туберкульозу в Україні: аналіз ситуації та прогноз // Здоров'я України. 2001. № 12. С. 19.
35. Фрейдович А. И. Интенсивное комбинированное лечение туберкулеза. М.: Медпрактика, 2001. 95 с.
36. Фетисов Ю. И. Изучение механизмов возникновения эндотоксикоза при различных формах туберкулеза легких до и после лечения: Автореф. дисс. к. м. н. Новосибирск, 1997. 23 с.
37. Шилова М. В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Проблемы туберкулеза. 2005. № 3. С. 3-11.
38. Энтеросорбция / Под ред. Н. А. Белякова. Л., 1991. 336 с.
39. Яковлев В. П., Яковлев С. В., Александрова И. А. с соавт. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: «Литерра», 2003. С. 183-188.
40. Alsaad N., Wilffert B., van Altena R. et al. Potential antimicrobial agents for the treatment of MDR-TB. Eur. Respir. J. 2013.
41. Black M. Isoniazid and the liver. American Review of Respiratory Disease, 1974. 110: 1-3.
42. Bloss E., Kuksa L., Holtz T. H. et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2010 Mar; 14 (3): 275-81.
43. Blaschke T., Skinner M. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. Clinical Infectious Diseases, 1996. S. 15-21.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2000, 49: 185-189.
45. Chamorro J. G., Castagnino J. P., Musella R. M. et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013 Feb; 28 (2): 323-8.
46. Chan C. K., Wong K. H., Leung C. C. et al. Treatment outcomes after early initiation of antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. Hong Kong Med. J. 2013 Dec; 19 (6): 474-83. doi: 10.12809 / hkmj133937.
47. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112 842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. Lancet, 1996, 347: 358-362.
48. Girling D. J. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Tubercle, 1978, 59:13-32.
49. Dooley K. E., Obuku E. A., Durakovic N. et al. World Health Organization Group 5 Drugs for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? J. Infect. Dis. 2013; 207: 1352-8.
50. Du N., Sheng L., Liu Z. et al. The binding characteristics of isoniazid with copper-zinc superoxide dismutase and its effect on enzymatic activity. Chem. Cent. J. 2013 Jun 6; 7 (1): 97.
51. Edwards I. R., Aronson J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.
52. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. New York McGraw-Hill, 1998. 2596 h.

53. Hwang T. J., Dotsenko S., Jafarov A. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*. 2014 Jan 2; 4 (1): e004143. doi: 10.1136 / bmjopen-2013-004143.
54. Girling D. J., Hitze K. L. Adverse effects of rifampicin. *Bulletin of the World Health Organization*, 1979, 57: 207-212.
55. Golder S., McIntosh H. M., Duff S. et al. For the Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group UoYU (2006) Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Information and Libraries Journal*. 23: 3-12.
56. Guan M. X. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Mitochondrion*. 2011 Mar; 11 (2):237-45. doi: 10.1016 / j.mito.2010.10.006. Epub. 2010. Nov 1.
57. Karuppanasamy D., Raghuram A., Sundar D. Linezolid-induced optic neuropathy. *Indian J. Ophthalmol*. 2013. Oct 3.
58. Khatri G. R., Frieden T. R. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4: 193-200.
59. Langendam M. W., Tiemersma E. W., van der Werf M. J. et al. Adverse events in healthy individuals and MDR-TB contacts treated with antituberculosis drugs potentially effective for preventing development of MDR- TB: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53599. doi: 10.1371 / journal.pone.0053599.
60. Lehmann T. P., Glowacki M., Misterska E. et al. Anti-tuberculosis drugs decrease viability and stimulate the expression of chondrocyte marker genes in human nucleus pulposus cells. *Mol. Med. Rep*. 2014 Jan; 9 (1): 316-22. doi: 10.3892 / mmr.2013.1767.
61. Lehmann T. P., Glowacki M., Misterska E. et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ*167 (2) (2002) 131-136.
62. Roongruangpitayakul C., Chuchottaworn C. Outcomes of MDR / XDR- TB patients treated with linezolid: experience in Thailand. *J. Med. Assoc. Thai*. 2013 Oct; 96 (10): 1273-82.
63. Saifullah B., Hussein M. Z., Hussein-Al-Ali S. H. et al. Sustained release formulation of an anti-tuberculosis drug based on para-amino salicylic acidzinc layered hydroxide nanocomposite. *Chem. Cent. J*. 2013. Apr 20; 7 (1): doi: 10.1186 / 1752-153X-7-72.
64. Santini D., Vincenzi B., Massaceisi C. et al. S-adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer res*. 2003, Nov-Dec; 23 (6D): 5173-9.
65. Senaratne W. V., Pinidiyapathirage M. J., Perera G. A. et al. Antituberculosis drug induced hepatitis / a Sri Lankan experience. *Ceylon Med. J*. 2006. Vol. 51, N 2. P. 9-14.
66. Shean K., Streicher E., Pieterse E. et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*. 2013. May 7; 8 (5): 63057.
67. Shih T. Y., Ho S. C., Hsiong C. H. et al. Selected pharmaceutical excipient prevent isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity. *Curr. Drug. Metab*. 2013. Jul; 14 (6): 720-8.
68. Shulman S. T et al. *The biologic and clinical basis of infectious diseases*. 5th ed. W. B. Saunders Company, 1997. 2787 p.
69. Singapore Tuberculosis Service. British Medical Research Council. Controlled trial of intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. The results up to 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116: 807-820.
70. Schlick J. L. et al. Revamping, oral contraceptives, and pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 1976, 236: 1382.
71. *Tuberculosis Guide for low income countries*. 4th ed. IUATLD, Paris, 1996. 65 p.
72. Younossian A. B., Rochat T., Ketterer J. P et al. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur. Respir. J*. 26: (2005) 462-464.
73. Van der Walt M., Lancaster J., Odendaal R. et al. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naive MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e58817. doi: 10.1371 / journal.pone.0058817.
74. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Ther*. 2013. Nov 26.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Для профилактики нежелательных токсических реакций вследствие применения ксенобиотиков необходимо учитывать различные виды взаимодействия между лекарственными средствами. Предлагаем вам для повседневной работы наиболее вероятные сочетания лекарств во фтизиатрии.

Комбинируемые препараты		Механизм взаимодействия	Эффект взаимодействия	Практические рекомендации
препарат	препарат			
Антибактериальные средства (общее свойство)	Непрямые антикоагулянты	Синергисты непрямым антикоагулянтов снижают синтез витамина К кишечной микробной флорой	Уменьшение количества витамина К и как следствие риск кровотечений	При длительном назначении ПТП контроль показателей свертывания крови
Аминогликозиды	Курареподобные средства	Нейроблокирующий эффект в синапсах skeletal мускулатуры	Потенцирование нейроблокирующего эффекта и возможное развитие паралича дыхательной мускулатуры с остановкой дыхания	Внутривенно хлорид кальция, прозерин, при необходимости управление дыханием
Аминогликозиды (гентамицин)			Снижение подвижности сперматозоидов	
Аминогликозиды	Диуретики	Конкуренция за активную секрецию в канальцах почек. Снижение почечного клиренса, возникновение материальной кумуляции и развитие токсического воздействия на нейросенсорный аппарат внутреннего уха	Потенцирование ототоксического эффекта	Снижение доз препаратов, контроль за состоянием слуха
Аминогликозиды	Каприомицин		Повышение нефро- и ототоксичности	Контроль за состоянием слуха, контроль анализа мочи

Комбинируемые препараты		Механизм взаимодействия	Эффект взаимодействия	Практические рекомендации
препарат	препарат			
Каприомицин	Гликопептиды Ванкомицин		Повышение нефро- и ототоксичности	Контроль за состоянием слуха, контроль анализа мочи
Цефалоспорины	Нетизидные петлевые диуретики (фуросемид)	То же	То же	То же
Аминогликозиды	Цефалоспорины	Нефротоксический эффект	Потенцирование нефротоксического эффекта	Контроль за функцией почек
Аминогликозиды	Средства для наркоза (азота закись, кетамин, пропофол)	Нефротоксические и гепатотоксические эффекты	Тяжелая нефропатия, возможно с летальным исходом	Совместное применение под контролем витальных функций
Изониазид	Средства для наркоза (азота закись, кетамин, пропофол). Изофлуран*	Нефротоксические и гепатотоксические эффекты	Тяжелая нефропатия, возможно с летальным исходом, * видимо потенцирует изофлуран	Совместное применение под контролем витальных функций
Изониазид	Метилксантины (теофиллин)	Различные	Повышение плазменных концентраций теофиллина	Мониторирование плазменной концентрации теофиллина, коррекция дозы
Изониазид	Антациды (алюминиевый гидрооксидный гель)	Изменение под влиянием антацидов pH желудка и нарушение всасывания изониазида	Снижение всасывания изониазида и уменьшение концентрации в крови	Совместное применение не рекомендуется
Изониазид	Ингибиторы протонной помпы и блокаторы H ₂ рецепторов	Под влиянием препаратов, повышающих pH желудка и нарушение всасывания изониазида	Снижение всасывания изониазида и уменьшение концентрации в крови	Совместное применение не должно осуществляться с учетом возможного снижения эффективности
Изониазид	Противоэпилептические (карбамазепин)	Гепатотоксичность изониазида повышается	Повышение плазменных концентраций карбамазепина	Контроль за концентрацией препарата в крови и соответствующая коррекция доз, контроль печеночно-клеточных ферментов в анализе крови биохимическом

Комбинируемые препараты		Механизм взаимодействия	Эффект взаимодействия	Практические рекомендации
препарат	препарат			
Изониазид	Антиаритмические средства первого класса. Фенитоин, хинидан, дизопирамид, пропafenон	Ускорение метаболизма	Снижение плазменных концентраций фенитона	
Изониазид		Снижение сперматогенеза	Олигоспермия	Учитывать в работе
Изониазид	Циклосерин	Повышение плазменных концентраций циклосерина	Риск токсического поражения ЦНС	
Рифампицин	Нифедипин	Повышение под влиянием рифампицина активности микросомальных ферментов печени	Ускорение метаболизма нифедипина	
Рифампицин	Теofilлин, амнофиллин (аденозинергические препараты)	Повышение под влиянием рифампицина активности микросомальных ферментов печени	Снижение плазменных концентраций	
Рифампицин	Парааминосалицилаты	Снижение всасывания рифампицина	Снижение плазменных концентраций рифампицина и снижение его эффективности	Учитывать, как один из возможных механизмов формирования МЛУ (коррекция дозы)
Рифампицин	Азатиоприн, циклоспорин (иммунодепрессанты)	Повышение под влиянием рифампицина активности микросомальных ферментов печени	Снижение плазменных концентраций дизопирамида. Возможна реакция отторжения трансплантата	
Рифампицин	Кортикостероиды	Повышение под влиянием рифампицина активности микросомальных ферментов печени	Ускорение метаболизма кортикостероидов и снижение концентрации в крови	Контроль за концентрацией кортикостероидов в крови и соответствующая коррекция доз

Комбинируемые препараты		Механизм взаимодействия	Эффект взаимодействия	Практические рекомендации
препарат	препарат			
Рифампицин	Оральные гипогликемические средства	То же	Снижение концентрации гипогликемических средств в крови и риск повышения глюкоземии	Контроль за содержанием сахара в крови
Рифампицин	Оральные контрацептивы (эстрогеновые)	То же	Усиление процессов гидроксилирования эстрогенов и нарушение их циркуляции в крови	Совместное применение не рекомендуется
Рифампицин	Сердечные гликозиды	То же	Ускорение метаболизма сердечных гликозидов и снижение их концентрации в крови	Контроль за концентрацией сердечных гликозидов в крови и соответствующая коррекция доз
Рифампицин	Непрямые антикоагулянты	То же	Ускорение метаболизма антикоагулянтов, снижение их концентрации в крови и снижение их эффекта	Контроль за уровнем протромбина в крови
Рифампицин	Изониазид	То же	Ускорение метаболизма изониазида с увеличением содержания в крови токсического метаболита – ацетилгидралазина и усиление его токсического эффекта	Контроль за концентрацией препаратов в крови и соответствующая коррекция доз
Рифампицин	Липофильные р-блокаторы	То же	Ускорение метаболизма бисопролола, пропранолола	
Рифампицин	Бензодиазепины	То же	Ускорение метаболизма бензодиазепинов, снижение их концентрации в крови и снижение их эффекта	Контроль за концентрацией препаратов в крови и соответствующая коррекция доз

Комбинируемые препараты		Механизм взаимодействия	Эффект взаимодействия	Практические рекомендации
препарат	препарат			
Рифампицин	Трициклические антидепрессанты	То же	Ускорение метаболизма, снижение концентрации антидепрессантов в крови и снижение их эффекта	Контроль за концентрацией препаратов в крови и соответствующая коррекция доз
Рифампицин	Гиполипидемические средства (флувастатин)		Ускорение метаболизма, снижение концентрации в крови и снижение их эффекта	Контроль за липидным спектром крови
Рифампицин	H ₂ блокаторы	Ускорение метаболизма циметидина	Снижение плазменных концентраций	
Рифампицин	Средства для наркоза	Гепатотоксический эффект	Усиление гепатотоксического эффекта	Совместное назначение не рекомендуется
Рифабутин	Макролиды		Повышение плазменных концентраций рифабутина (риск увеита)	Снизить дозу рифабутина
Рифабутин	Противовирусные (индиавир, нелфинавир, ритонавир)		Повышение плазменных концентраций рифабутина (в 2 раза)	Снизить дозу рифабутина, увеличить дозу противовирусных
Рифабутин	Противогрибковые ЛС		Повышение плазменных концентраций рифабутина (риск увеита)	Снизить дозу рифабутина
Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин)	Антикоагулянты непрямого действия		Усиление антикоагулянтного действия	Контроль МНО, АЧТВ, время свертывания
Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Антациды	Снижение абсорбции антибактериальных средств (АБ)	Снижение плазменных концентраций АБ, снижение бактерицидного эффекта	Совместное применение не рекомендуется
Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Глибенкламид		Усиление действия глибенкламидов	Контроль за уровнем гликемии

Комбинируемые препараты		Механизм взаимодействия	Эффект взаимодействия	Практические рекомендации
препарат	препарат			
Фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин)	Пероральные препараты железа	Снижение абсорбции фторхинолонов	Снижение плазменных концентраций фторхинолонов, снижение бактерицидного эффекта	Совместное применение не рекомендуется. При необходимости использовать инъекционные формы препаратов железа
Стрептомицин	Литий		Повышение токсичности лития	
Аминогликазиды	Капреомицин		Повышение нефро- и ототоксичности	
Приразинамид	Сульфинпиразон (противоподагрическое средство)	Антагонизм	Эффект обоих препаратов снижен	Сочетание не рекомендуется

РЕМАКСОЛ®

(REMAXOL®)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
21.09.2015 № 614
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14648/01/01

Склад:

діючі речовини: 1 л розчину містить кислоти янтарної – 5,280 г; меглюміну – 8,725 г; інозину – 2,000 г; метіоніну – 0,750 г; нікотинаміду – 0,250 г;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин зі слабким характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Гепатотропні засоби. Код АТХ. А05В А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. РЕМАКСОЛ® – збалансований інфузійний розчин, який чинить гепатопротекторну дію. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, поліпшується енергетичне забезпечення гепатоцитів, збільшується синтез макроергів, підвищується стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окислення ліпідів, відновлюється активність ферментів антиоксидантного захисту. РЕМАКСОЛ®

- знижує цитоліз, що проявляється в зниженні індикаторних ферментів: аспартат-амінотрансфераз, аланінамінотрансфераз;
- сприяє зниженню білірубину і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів – лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, сприяє окисленню холестерину в жовчні кислоти;
- не пригнічує цитохроми, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів (СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6);
- не скасовує протипухлинну дію цитостатиків (препарати платини, антиметаболіти, алкалоїди), не посилює їх токсичну дію на організм, не стимулює ріст пухлин.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному краплинному введенні природні компоненти, що входять до складу, включаються в клітинний метаболізм і швидко утилізуються. Продукти метаболізму виводяться з сечею і не накопичуються в організмі.

При внутрішньовенній інфузії зі швидкістю близько 2 мл/хв янтарна кислота утилізується практично миттєво і в плазмі крові не визначається.

Інозин метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням. У незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах, проникає крізь плаценту й у грудне молоко, метаболізується в печінці з утворенням N-метилнікотинаміду, виводиться нирками.

При одноразовому інфузійному введенні зі швидкістю 60 крапель на хвилину препарату обсягом 400 мл:

- для кислоти янтарної: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=15,0\pm 0,0$ хв, $AUC_{0-t}=685,21\pm 144,5$ мкг*хв/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,009\pm 0,001$ хв-1;
- для інозину: $C_{max}=173,9\pm 62,9$ нг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,5$ год, $AUC_{0-t}=6014,3\pm 2243,2$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0291\pm 0,0019$ год-1;
- для метіоніну: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,2\pm 0,2$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0418\pm 0,0033$ год-1;
- для S-аденозил-L-метіоніну: $C_{max}=61,4\pm 9,0$ нг/мл, $T_{max}=4,0\pm 0,8$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0435\pm 0,0091$ год-1;
- для нікотинаміду: $C_{max}=73,1\pm 14,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,3$ год, $AUC_{0-t}=2401,4\pm 714,9$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0314\pm 0,0051$ год-1.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Порушення функції печінки внаслідок гострого чи хронічного її пошкодження (токсичні, алкогольні, медикаментозні гепатити);
- Комплексне лікування вірусних гепатитів (додатково до етіотропної терапії).

Протипоказання.

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кислота янтарна, інозин, нікотинамід сумісні з іншими лікарськими засобами.

Інозин при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами може попереджати виникнення аритмій, підсилювати позитивну інотропну дію.

При одночасному застосуванні інозину з бета-адреноблокаторами ефект інозину не зменшується. Інозин може посилювати ефекти гепарину, збільшуючи тривалість його дії.

Можливе одночасне застосування з нітрогліцерином, ніфедипіном, фуросемідом, спіронолактоном. Несумісний в одній ємності з алкалоїдами: при взаємодії з ними відбувається відділення основи алкалоїду та утворення нерозчинних сполук. З таніном утворює осад. Несумісний з кислотами та спиртами, солями важких металів. Несумісний з вітаміном В6 (піридоксину гідрохлоридом) через дезактивацію обох сполук.

Зменшує й попереджає побічні ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва).

Сумісний з препаратами, що стимулюють гемопоез, антигіпоксичними засобами, анаболічними стероїдами.

Особливості застосування. З обережністю: нефролітіаз, подагра, гіперурикемія.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. У разі виникнення запаморочення утриматись від керування автотранспортом та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози: РЕМАКСОЛ® вводять тільки внутрішньовенно крапельно в добовій дозі від 400 мл до 800 мл протягом 3–12 днів, залежно від тяжкості захворювання. Швидкість введення 40–60 крапель (2–3 мл) на хвилину.

Діти. Протипоказано.

Передозування. Відомості про передозування препарату відсутні.

Побічні реакції.

При швидкому введенні розчину можлива поява небажаних реакцій (гіперемія шкірних покривів різного ступеня, відчуття жару, подразнення в горлі, сухість у роті), це не потребує відміни препарату. Можливі алергічні реакції у вигляді висипання і свербіжу, які усуваються застосуванням антигістамінних препаратів. До рідкісних небажаних реакцій належать нудота, головний біль і запаморочення.

Через активацію препаратом аеробних процесів в організмі можливе зниження концентрації глюкози і збільшення рівня сечової кислоти в крові.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. В захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не рекомендується змішувати в одному флаконі з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення.

Упаковка. Флакон скляний по 400 мл, у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН» (ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»), Російська Федерація.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Російська Федерація, 192102, м.Санкт-Петербург, вул.Салова, 72, к.2, літ.А, т./ф.(812)710-82-25