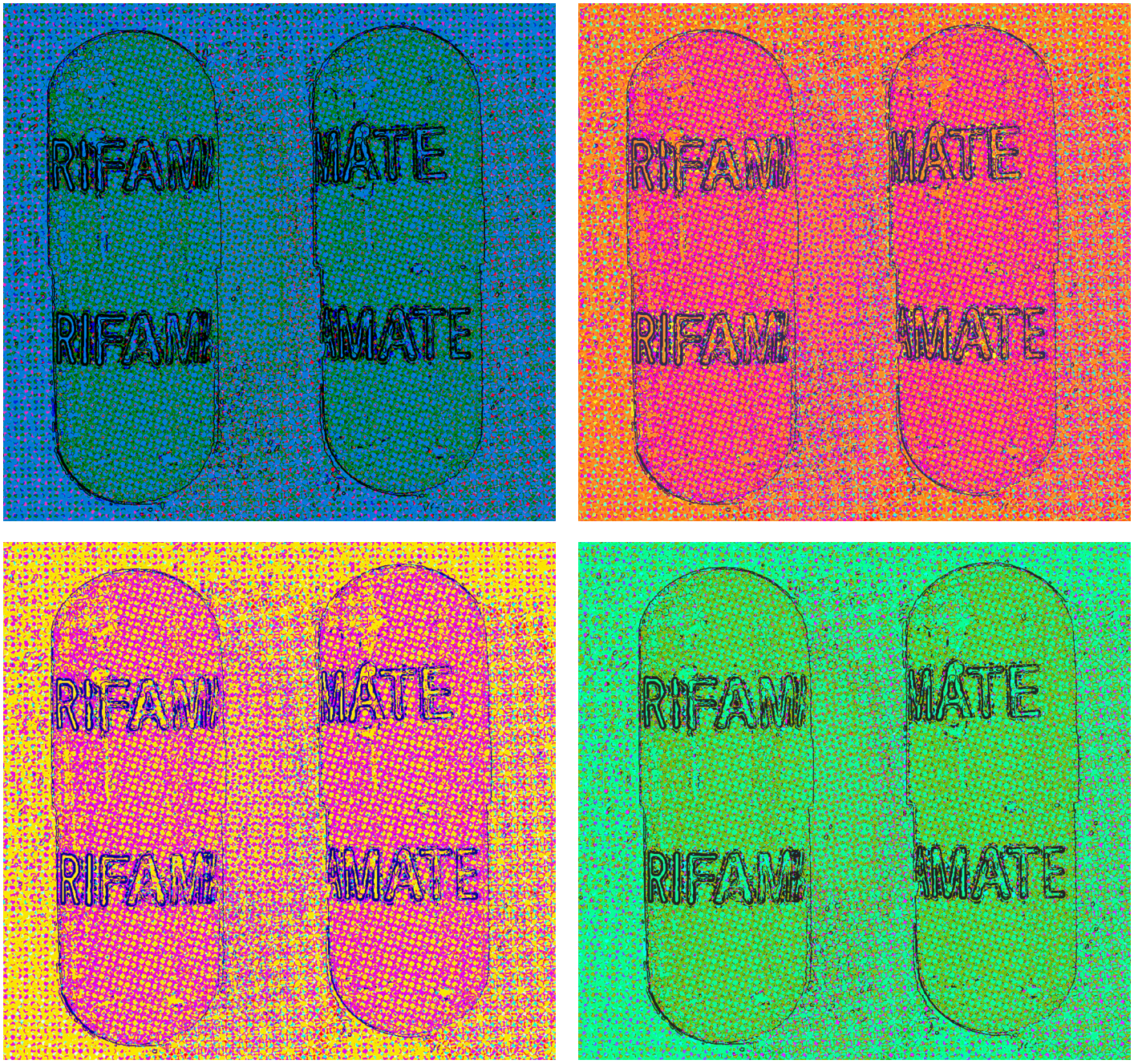
РУКОВОДСТВО ДЛЯ АКТИВИСТОВ ПО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ



2016

TAG
Treatment Action Group

Настоящее руководство обновлено Линдсей МакКенна (Lindsay McKenna).
Более ранняя версия 2014 года была подготовлена Линдсей МакКенна (Lindsay McKenna), Одри Жанг (Audrey Zhang) и Эрикой Лессем (Erica Lessem)

Коллектив авторов выражает глубокую признательность Андреа Банзакару (Andrea Benzacar), доктору Барбаре Сиворт (Dr. Barbara Seaworth) (Национальный противотуберкулезный центр Хартланд), доктору Граниа Бригден (Dr. Grania Brigden) (Union)), Хайрунише Сулейман (Khairunisa Suleiman) (Консультативный совет международного сообщества по туберкулезу) и Тиму Хорну (Tim Horn) (Treatment Action Group (TAG) за критические замечания в отношении предварительного текста этого руководства; мы очень ценим их щедрость и готовность помочь.

ОБ ИНИЦИАТИВНОЙ ГРУППЕ TREATMENT ACTION GROUP (TAG)

Инициативная группа Treatment Action Group (англ. «Группа действий в области лечения» (TAG) – это независимая организация, деятельность которой направлена на проведение исследований в области СПИДа, способствующих разработке вакцины и более эффективному лечению СПИДа. Цель TAG – обеспечение всех ВИЧ-положительных пациентов жизненно необходимым лечением, медицинским уходом и необходимой информацией. Мы являемся сторонниками научного подхода в медицине и стремимся расширить и ускорить проведение жизненно важных исследований, и установить эффективное взаимодействие между обществом и исследовательскими организациями и учреждениями, отвечающими за формирование руководств и рекомендаций. TAG объединяет усилия всех заинтересованных лиц (в том числе тех, кто проводит исследования и разрабатывает рекомендации), направленные на победу над СПИДом.

О ПРОЕКТЕ ВИЧ/ТБ

Проект ВИЧ\ТБ является одним из направлений деятельности TAG и призван способствовать проведению качественных исследований, внедрению программ и рекомендаций для людей, живущих с ВИЧ и туберкулезом.

TAG
Treatment Action Group
Treatment Action Group
90 Broad Street, Suite 2503
New York, NY 10004
212.253.7922 – тел.
212.253.7923 – факс
tag@treatmentactiongroup.org
www.treatmentactiongroup.org

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АКТИВИСТОВ ПО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

© Treatment Action Group 2014

ISBN: 978-0-9895740-6-8

Разрешено использование в некоммерческих целях со ссылкой на источник

Перевод на русский язык осуществлен Марией Циглер при технической поддержке «Коалиции по готовности к лечению»

ITPC ru
Международная коалиция по готовности к лечению
Восточная Европа и Центральная Азия

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 1
Принятые сокращения и определения 2
Классификация ВОЗ 3
Порядок работы с этим руководством 3
Составление схемы приема противотуберкулезных препаратов 4
- Рисунок 1. Стандартные короткие схемы лечения лекарственно-чувствительного ТБ 4
- Рисунок 2. Сокращенные схемы лечения для некоторых форм лекарственно-устойчивого ТБ 4
- Рисунок 3. Стандартные схемы лечения для лекарственно-устойчивого ТБ 5

Перечень лекарственных средств (по названию) 6
- Амикацин 6
- Амоксициллин/клавуланат 7
- Бедаквилин 8
- Гатифлоксацин 9
- Деламанид 10
- Имипенем-циластатин 11
- Изониазид 12
- Канамицин 13
- Капреомицин 14
- Кларитромицин 14
- Клофазимин 15
- Левофлоксацин 16
- Линезолид 17
- Меропенем 18
- Моксифлоксацин 19
- Офлоксацин 20
- Парааминосалициловая кислота 20
- Протионамид 21
- Пиразинамид 22
- Рифабутин 23
- Рифампицин 24
- Рифапентин 25
- Стрептомицин 26
- Теризидон 27
- Тиоацетазон 28
- Циклосерин 29
- Этамбутол 30
- Этионамид 31

Лекарственные средства по классу препаратов 32
Глоссарий 33
Источники 35

Введение

В течение нескольких десятилетий туберкулез (ТБ) считается излечимым заболеванием, однако рост числа людей, живущих с лекарственно-устойчивым ТБ (ЛУ-ТБ) и людей с коинфекцией ТБ/ВИЧ является главной трудностью на пути к достижению нулевого уровня смертности от ТБ, резкому сокращению количества случаев заражения, прекращению страданий пациентов и искоренению социальных предрассудков, связанных с ТБ. Несмотря на то, что форма болезни и контингент пациентов со временем изменились, в лечении ТБ в основном используются уже известные ранее противотуберкулезные лекарственные средства (ЛС). В 2012 году Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA) впервые за 40 лет одобрило применение первого противотуберкулезного препарата нового класса, предназначенного для лечения ЛУ-ТБ, бедаквилина. Впоследствии, в 2014 году, Европейским агентством по контролю за лекарственными средствами (англ. EMA) был одобрен в ускоренном порядке еще один препарат данного класса – деламанид, который применяется для лечения некоторых форм ЛУ-ТБ.

Все варианты лечения заболевания ТБ должны использоваться в составе комбинированной терапии. Хотя знания о том, как наилучшим образом использовать новые лекарственные средства, являются неполными, и только два процента из тех, кто мог бы воспользоваться ими, имеют доступ, несколько текущих исследований помогут определить оптимальные комбинации, которые улучшили бы результаты и сократили бы продолжительность лечения. Доступ к жизненно необходимым лекарственным препаратам и эффективному лечению, помимо недостаточных данных ограничивают следующие проблемы: отсутствие регистрации и руководств для реализации программ в странах, патентные ограничения, вопросы ценообразования, проблемы с качеством лекарств, неадекватные или несоответствующие стандартам лекарственные формы и плохое управление поставками.

С тех пор как *«Руководство для активистов по противотуберкулезным препаратам»* было впервые опубликовано в 2014 г, обновленные рекомендации, новые открытия и другие факторы изменили приоритетные направления исследований и доступ к нескольким противотуберкулезным препаратам. Следует стремиться к тому, чтобы лечение туберкулеза было менее длительным и затратным, более простым, менее токсичным, легче переносилось пациентами. Путем привлечения общественного внимания к научным исследованиям, качеству лекарственных средств и проблемам доступа к ним инициативные группы способствуют разработке и внедрению более совершенных методов лечения ТБ. В настоящем руководстве приводится краткая информация о безопасности и эффективности ЛС, применяемых в настоящее время в лечении ТБ, многие из которых одобрены для использования в терапии других заболеваний, но используются в лечении ТБ по неутвержденным показаниям. Исчерпывающая информация о ценах и патентных ограничениях представлена в ежегодном докладе *«Под микроскопом: ЛУ-ТБ»* (см. раздел «Источники»). Комплексный обзор реализуемых испытаний и исследований содержится в ежегодной публикации Treatment Action Group «Отчет о препаратах в разработке» (англ. *Pipeline Report*), полное цитирование – в разделе «Источники».

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез, либо форма туберкулеза, устойчивая как минимум к одному противотуберкулезному препарату
ЛЧ-ТБ	Лекарственно-чувствительный туберкулез
СОЛС	Модельный список основных лекарственных средств (с отдельным перечнем ЛС для применения в педиатрии), утвержденный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)[1], является фактором влияния на формирование СОЛС для каждой страны и последующую закупку препаратов в рамках рабочих программ в каждой стране
Глобальная система по обеспечению лекарственными средствами (GDF)	Глобальная система по обеспечению лекарственными средствами (англ. GDF)[2] является глобальным централизованным механизмом по закупке качественных противотуберкулезных препаратов по рациональным ценам.
ЛС	Лекарственное средство
ЛТИ	Латентная туберкулезная инфекция
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, либо форма заболевания, устойчивая к изониазиду и рифампицину (группа ЛС №1), двум наиболее эффективным противотуберкулезным ЛС из существующих
Обеспечение качества лекарственных средств	Все виды мероприятий, необходимые для обеспечения безопасности, эффективности и приемлемости ЛС для пациентов. Гарантированно качественным ЛС считается тот ЛС, производитель которого получил соответствующее разрешение компетентных регуляторных органов (таких, как Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) или Европейское агентство по оценке ЛС (EMA), либо программы ВОЗ по предварительной оценке ЛС. Также GDF / Комиссия Всемирного фонда по технической экспертизе предоставляет временные разрешения некоторым фармацевтическим компаниям (например, компании Hetero в отношении производства линезолида). Все ЛС, закупаемые в рамках GDF, являются гарантированно качественными.
Одобрено	Одобрено компетентными регуляторными органами к использованию в составе противотуберкулезной терапии
Применение по незарегистрированным показаниям	Использование ЛС для лечения состояния, отличного от того, для которого он был зарегистрирован.
RR-ТБ	Туберкулез, устойчивый к рифампицину
ТБ	Туберкулез
Ускоренное или условное одобрение	Позволяет препарату выйти на рынок на основе данных фазы II (суррогатной конечной точки) но требует от спонсора проведения и передачи данных из исследования фазы III (клинические конечные точки) в течение определенного периода времени для поддержки одобрения препарата
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, либо форма МЛУ-ТБ, устойчивая как минимум к одному из инъекционных препаратов второй линии (группы 2) и к одному препарату из группы фторхинолонов (группа 3).

[1]Актуальные СОЛС для взрослых и детей доступны для скачивания по адресу http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en.
[2]Онлайн-каталог продукции, закупаемой GDF, доступен по адресу http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc2.asp.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения классифицирует все известные противотуберкулезные ЛС по группам. Согласно классификации ВОЗ, все противотуберкулезные ЛС делятся на группы в зависимости от эффективности ЛС, активности, класса ЛС и частоты использования в лечении туберкулеза. Схемы лечения составляют в зависимости от того, является ли выделенный штамм микобактерии туберкулеза чувствительным к ЛС (ЛЧ-ТБ), или демонстрирует устойчивость к рифампицину (RR-ТБ), множественную либо широкую лекарственную устойчивость (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ соответственно). См. «Составление схемы приема противотуберкулезных препаратов», Рис. 1,2 и 3).

Препараты первой линии	Эти препараты используются при первоначальном лечении ЛЧ-ТБ
Группа A, фторхинолоны	Эти препараты представляют собой антибиотики широкого спектра действия, которые считаются наиболее важным компонентом рекомендованных ВОЗ стандартных и сокращенных схем лечения ЛУ-ТБ. Они проходят оценку в качестве компонента других схем для упрощения и сокращения продолжительности лечения ТБ.
Группа B, инъекционные препараты второй линии	Эти препараты вводятся путем инъекций и входят в рекомендуемые ВОЗ стандартные и сокращенные схемы лечения ЛУ-ТБ, но их можно было бы избежать, если разработать эффективные схемы лечения препаратами, которые принимаются перорально.
Группа C	Другие основные препараты второго ряда: по крайней мере два препарата из этой группы необходимы для создания стандартной рекомендованной ВОЗ схемы лечения ЛУ-ТВ из пяти препаратов, и эта группа содержит препараты, включенные в рекомендуемую ВОЗ сокращенную схему лечения.
Группа D, дополнительные препараты	Эти препараты могут быть использованы для дальнейшего укрепления основной стандартной рекомендованной ВОЗ схемы из пяти препаратов для лечения ЛУ-ТБ, для замещения в ситуациях токсичности или непереносимости лекарств или в случае резистентности или проблемы с доступом, схема из пяти препаратов не может быть построена с использованием лекарств из групп A, B и / или C.

Порядок работы с этим руководством

Для удобства пользования лекарственные средства перечислены в алфавитном порядке. См. раздел «Лекарственные средства по классу препаратов» на стр. 27.

Научные термины, используемые для описания нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, поясняются в глоссарии на последних страницах настоящего руководства. При составлении схемы лечения

во время беременности следует принимать во внимание профиль риска и пользы каждого препарата и рассмотреть альтернативные схемы лечения: несмотря на то, что применение многих ЛС в этой группе пациентов изучено недостаточно, отсутствие лечения ТБ может нанести значительный вред как матери, так и плоду.

Каждый препарат внесен в нижеприведенный перечень:

Наименование ЛС (аббревиатура/-ы наименований ЛС)

Классификация ВОЗ | Класс препарата | Показания к применению | Регуляторный статус

Составление схемы приема противотуберкулезных препаратов

Рисунок 1. Стандартные сокращенные схемы для лечения ЛУ-ТБ

Препараты первой линии

- этамбутол
- изониазид
- пиразинамид
- рифампицин / рифабутин / рифапентин
- стрептомицин

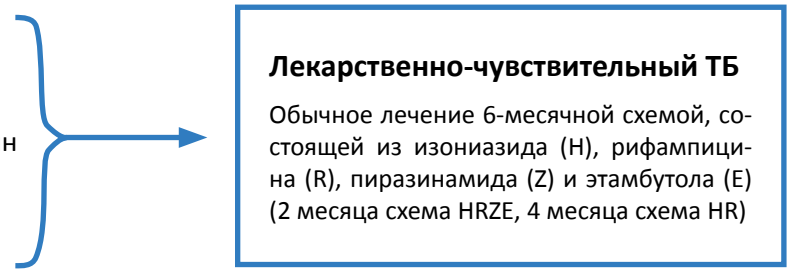
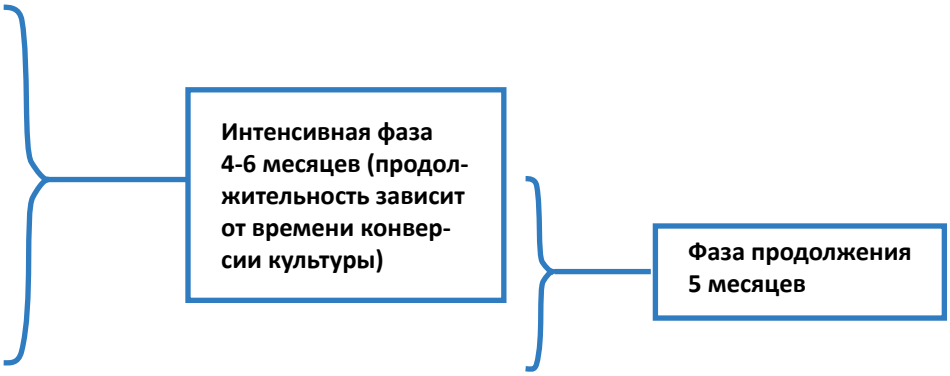


Рисунок 2. Сокращенные схемы лечения для некоторых форм ЛЧ-ТБ

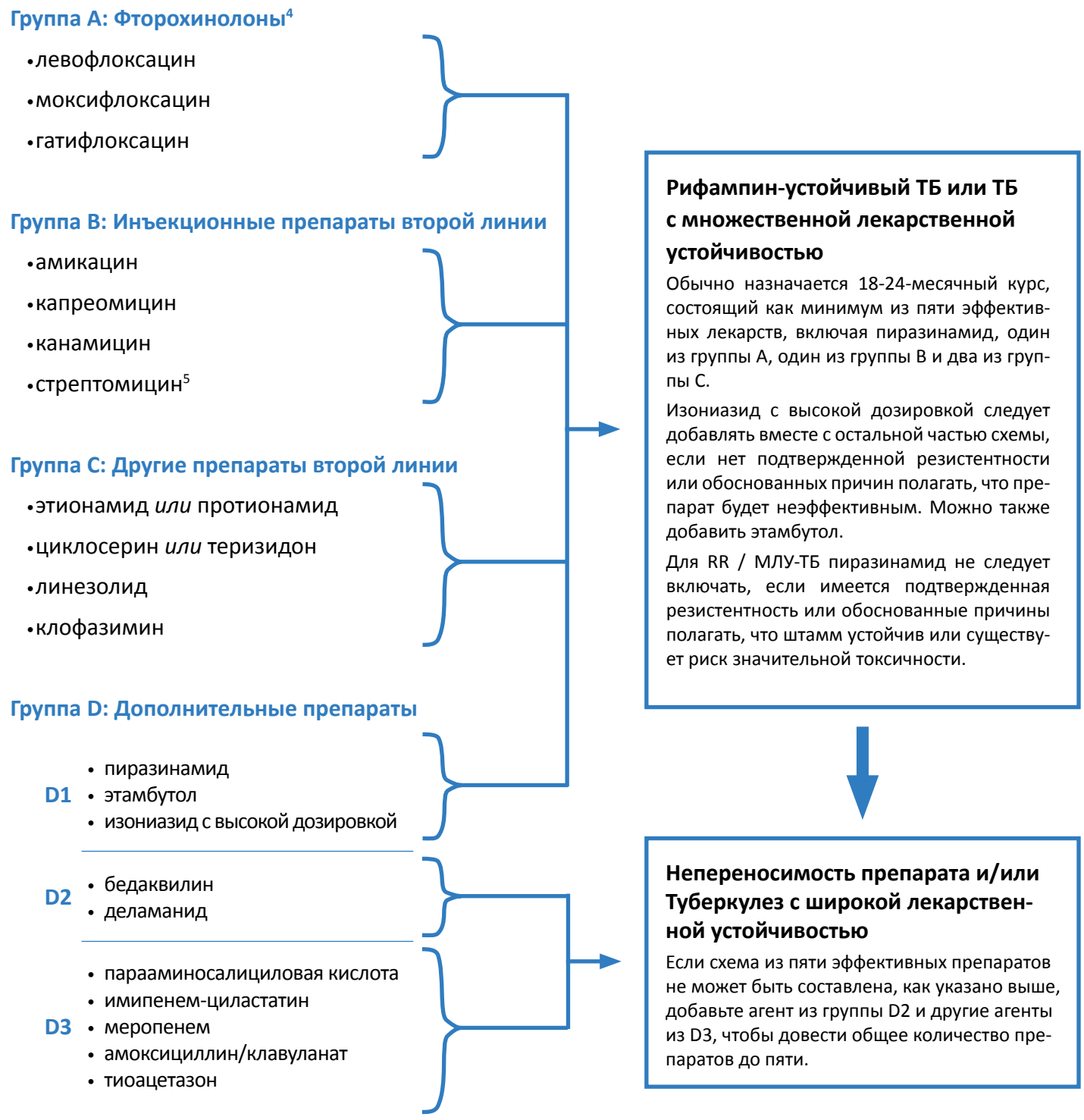
У пациентов с ТБ, резистентным к рифампицину, или с множественной лекарственной устойчивостью, которые ранее не лечились препаратами второго ряда и у которых была исключена резистентность к фторхинолонам и к инъекционным препаратам второго ряда, или она считается маловероятной, может применяться сокращенный режим лечения продолжительностью 9-12 месяцев вместо стандартного 18-24-месячного режима DR-TB в соответствии с условной рекомендацией ВОЗ от 2016 года.[3]

- канамицин
- протионамид или этионамид
- изониазид с высокой дозировкой
- моксифлоксацин или гатифлоксацин
- клофазимин
- пиразинамид
- этамбутол



[3]Обновленное руководство ВОЗ 2016 года для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза доступно по ссылке http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf.

Рисунок 3. Стандартные схемы лечения для ЛУ-ТБ



[4]Препараты приводятся в порядке предпочтительности.

[5]Стрептомицин обычно не рассматривается как препарат группы B, но его можно применять для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, если в этой группе нет других инъекционных агентов; резистентность к стрептомицину не относится к определению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

Амикацин (AMK, Am)

Группа B / Аминогликозиды / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Применение инъекционных ЛС, таких, как амикацин, с фторхинолоном и пиразинамидом, формирует основу стандартной рекомендованной ВОЗ схемы с пятью лекарственными средствами для лечения ЛУ-ТБ. Поскольку аминогликозиды не всасываются при приеме внутрь, их следует вводить путем инъекции, что причиняет неудобства пациентам и обременяет медицинский персонал; в будущем применения ЛС данной группы можно будет избежать, если будут разработаны формы для приема внутрь. Учитывая потенциальную возможность ущерба, включая потерю слуха, связанного с инъекционными агентами, которые перевешивают их преимущества, они могут исключаться из схем лечения детей с легкими формами заболевания. Множественные дженерики амикацина гарантированного качества делают его относительно недорогим препаратом в своем классе.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии/у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Нарушения слуха, вплоть до глухоты; головокружение; обратимые нарушения работы почек; аномальные уровни электролитов	**ТБ:** прочие аминогликозиды и капреомицин: повышенный риск токсического воздействия на почки **ВИЧ:** тенофовир: повышенный риск токсического воздействия на почки	Доступна лекарственная форма для применения в педиатрии; новорожденным и недоношенным назначать с осторожностью (риск токсического воздействия на почки) Может вызвать внутриутробные нарушения слуха, а также оказать токсическое воздействие на работу почек во время беременности (прочие аминогликозиды вызывают нарушения слуха различной тяжести); в следовых количествах обнаруживается в женском молоке, но не всасывается при пероральном приеме (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует; в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Присутствует; также доступна лекарственная форма для применения в педиатрии

Амоксициллин/клавуланат (AMC, Amx/Clv)

Группа D3 / Пенициллины / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Использование антибиотика амоксициллина/клавуланата в терапии ЛУ-ТБ допускается в самом крайнем случае, поскольку эффективность или безопасность применения данного ЛС в качестве противотуберкулезного препарата не подтверждены. Хотя она не обладает собственной противотуберкулезной активностью, клавулановая кислота (в настоящее время доступная только в сочетании с амоксициллином) важна при использовании карбапенемов, таких как имипенем или меропенем, поскольку способствует их противотуберкулезной активности. Пока неясно, как амоксициллин / клавуланат взаимодействует с лекарственными средствами против туберкулеза или ВИЧ. Множественные генерические версии обеспечивают относительно недорогую стоимость данного препарата.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии/у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; кожные аллергические реакции	**ТБ:** неизвестно **ВИЧ:** неизвестно	Также выпускается в лекарственной форме (ЛФ) для применения у детей, однако закупка данной ЛФ фондом GDF не производится; долгосрочное применение у детей может быть небезопасно Риски во время беременности неизвестны; проникает в грудное молоко (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует; в списках ЛС для взрослых и детей; занесен в раздел «Антибактериальные ЛС» **GDF:** Присутствует, ЛФ только для взрослых

Бедаквилин (BDQ, B, J)

Группа D2 / Диарилхинолин / ЛУ-ТБ / Одобрен в ускоренном порядке для лечения ЛУ-ТБ

Бедаквилин получил ускоренное одобрение FDA в терапии ЛУ-ТБ в конце 2012 г., что делает его первым новым противотуберкулезным препаратом нового класса, который одобрен для лечения ТБ за последние 40 лет. С тех пор Бедаквилин был условно одобрен EMA и зарегистрирован в девяти из 27 стран с высоким уровнем МЛУ-ТБ, включая Россию, Индию, Южную Африку, Филиппины, Перу, Южную Корею, Туркменистан, Армению и Узбекистан, заявки на регистрацию поданы еще в нескольких странах. После значительных задержек, педиатрическое исследование Janssen III фазы и исследование по оценке безопасности совместного применения бедаквилина и деламанида, были открыты для включения пациентов в 2016 году. Однако остается много проблем в исследованиях и доступе к ЛС. Чтобы заполнить эти пробелы, активисты должны:

- поощрять министерства здравоохранения и национальные программы к включению бедаквилина в лечебные программы;
- призвать Janssen продолжать подавать на одобрение ЛП в других странах;
- призвать Janssen расширить критерии отбора для доступа к бедаквилину через Глобальный лекарственный фонд (GDF) для включения всех стран;
- призвать Janssen снизить цену на бедаквилин для всех стран с низким и средним уровнем доходов, после окончания программы пожертвований в 2019 году;
- если барьеры ценообразования останутся, призвать Janssen добровольно лицензировать лекарство для производителей непатентованных лекарств или призвать правительства к принудительному лицензированию, чтобы разрешить производство более доступных генерических версий; а также
- призвать к проведению дополнительных исследований, чтобы лучше понять, как бедаквилин взаимодействует с лекарствами для лечения ВИЧ, а также определить влияние бедаквилина на употребляющих наркотики или алкоголь, а также пациентов, которые получают лечение от гепатита B или C.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии/у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Удлинение интервала QT; гиперурикемия; фосфолипидоз; повышение печеночных ферментов; тошнота; боль в суставах; головная боль; боль в груди; кровохаркание	**ТБ:** рифампицин, рифабутин и рифапентин: повышение концентрации бедаквилина; клофазимин, деламанид* и фторхинолоны: повышенный риск удлинения интервала QT **ВИЧ:** кетоконазол и ингибиторы протеазы, такие как лопинавир/ритонавир: повышение концентрации бедаквилина; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как эфавиренз: снижение концентрации бедаквилина	Разработана ЛФ в виде диспергируемой таблетки, однако клинические испытания у детей проводятся Данные по использованию у беременных и кормящих женщин ограничены	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых **GDF:** Присутствует, но доступны исключительно формы для взрослых

*Пока не известно. ACTG (группа по изучению ВИЧ) в настоящее время проводит исследование безопасности совместного применения деламанида и бедаквилина).

Гатифлоксацин

Группа А | Фторхинолоны | ЛУ-ТБ | Применение по незарегистрированным показаниям

Гатифлоксацин – антибиотик широкого спектра в классе фторхинолонов. Озабоченность по поводу неблагоприятных последствий привела к его уходу с большинства рынков в 2006 году. Однако включение препарата в «схему Бангладеш», на основе которой ВОЗ рекомендовал сокращенный курс лечения ТБ, и отсутствие серьезных побочных эффектов в четырехмесячном испытании ЛУ-ТБ, возобновили интерес к этому препарату, что привело к восстановлению препарата в статусе рекомендованного ВОЗ для лечения туберкулеза легких. Хотя гатифлоксацин обладает лучшей противотуберкулезной активностью, чем офлоксацин или ПАС, и имеет меньшую связь с удлинением КТ, чем моксифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, по-прежнему, имеют лучшую противотуберкулезную активность и более убедительный профиль безопасности. Сегодня не существует форм гатифлоксацина с гарантированным качеством.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Неврологические и психиатрические расстройства; желудочно-кишечные расстройства; повышение уровня печеночных ферментов; снижение уровня сахара в крови; удлинение интервала QT	**ТБ:** бедаквилин, клофазимин, деламанид; другие фторхинолоны: повышает риск удлинения интервала QT **ВИЧ:** протеолитический ингибитор: повышает риск удлинения интервала QT и повышения уровня печеночных ферментов; эфавиренз: повышенный риск удлинения интервала QT, психиатрические симптомы, повышенная активность печеночных ферментов; невирапин: повышает риск активности печеночных ферментов кетоконазол: повышенный риск удлинения интервала QT; буферный раствор диданозина: снижает абсорбцию гатифлоксацина	Лекарственная форма для применения в педиатрии отсутствует Противопоказан во время беременности (испытания на животных показали, что препарат представляет угрозу для плода); данные о риске при грудном вскармливании ограничены	**СОЛС:** Нет **GDF:** Нет

Деламанид

Группа D2 / Нитроимидазол | ЛУ-ТБ| Одобрено к использованию по показаниям

Деламанид – новый препарат, который был одобрен Европейским агентством по оценке лекарственных средств в начале 2014 года для лечения ЛУ-ТБ. Спонсор деламанида, компания Otsuka, завершила клинические испытания среди подростков и детей до 6 лет (рекомендации ВОЗ ожидаются до конца 2016 г) и в настоящее время проводит исследования у детей долее раннего возраста,. Результаты клинического испытания компании Otsuka III стадии ожидаются в 2018 году. Планируются и проводятся испытания для изучения применения деламанида совместно с другими новыми и существующими противотуберкулезными лекарственными препаратами и для исследования потенциала препарата для профилактики ЛУ-ТБ. Однако деламанид на практике остается мало доступным препаратом; применяется намного реже бедаквилина, несмотря на то, что руководством ВОЗ рекомендуется более широкое применение деламанида. Хотя деламанид доступен в странах, имеющих право на получение грантов Глобального фонда, через Глобальный лекарственный фонд GDF, ЛС зарегистрировано только в странах Европейского союза, Гонконге, Японии и Южной Корее, что ограничивает доступ к нему. Инициативные группы должны:

- призвать компанию Otsuka ускорить подачу заявок на регистрацию во всех странах с высокой распространенностью ЛУ-ТБ, где проводились клинические испытания;
- призвать компанию Otsuka расширить критерии отбора для доступа к деламаниду через Глобальный лекарственный фонд GDF во всех странах;
- Призвать национальные программы закупать деланамид через GDF, используя, где это необходимо, отказ от импортных пошлин;
- призвать компанию Otsuka снизить цены на деламанид для всех стран с низким и средним уровнем дохода; а также
- выступать за то, чтобы Otsuka предоставил Европейскому агентству по оценке лекарственных средств (EMA) уже имеющиеся данные о деламаниде среди подростков и детей, предоставить EMA и ВОЗ данные из когорт более младшего возраста по мере их появления, а также подать заявку на добавление деламанида в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Удлинение интервала QT; желудочно-кишечные расстройства; неврологические расстройства; гиперурекимия, гемолитическая анемия	**ТБ:** данные о безопасности использования деламанида с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (бедаквилин*, клофазимин, моксифлокасин), отсутствуют. **ВИЧ:** лопинавир/ ритонавир повышают концентрацию деламанида	Диспергируемая минитаблетка разработана, проходит клинические испытания в педиатрии. Данные о риске при использовании у беременных и кормящих женщин ограничены. Беременные женщины возможно, возможно могу4т получить препарат по программе адресного применения препарата (compassionate use program).	**СОЛС:** Да, для взрослых, включено в списки ЛС как антибактериальное средство, в 2017 году заявка по применению в педиатрии может быть рассмотрена комитетом экспертов ВОЗ **GDF:** Да, только форма для взрослых

* пока не известно. ACTG (группа по изучению ВИЧ) в настоящее время проводит исследование безопасности совместного применения деламанида и бедаквилина)

Имипенем-циластатин

Группа D3 |Карбапенем | ЛУ- ТБ | Применение по незарегистрированным показаниям

Имипенем-циластатин – препарат, применяемый в крайнем случае при лечении ЛУ-ТБ, так как он вводится в виде инъекции два раза в день, что осложняет процесс лечения как для пациента, так и для медицинского персонала. Кроме того, данные о его использовании для лечения ТБ ограничены.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечные расстройства; неврологические и психиатрические расстройства; нарушение ритма сердцебиения; риск конвульсий	**ТБ:** неизвестно **ВИЧ:** неизвестно	Доступна лекарственная форма для применения в педиатрии Известных рисков при применении во время беременности нет; может потребоваться изменение дозы; проникает с грудным молоком (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей, занесен в раздел «Антибактериальные ЛС» **GDF:** Присутствует; для взрослых и детей

Изониазид

ЛС первой линии | Группа D1 | Пиридин | ЛЧ/ЛУ-ТБ | Одобрено к использованию по показаниям

Изониазид – один из основных препаратов, уничтожающий активные бактерии ТБ при стандартной 6-месячной схеме лечения ЛЧ-ТБ на основе 4 препаратов, а также применяется в составе профилактической терапии латентной формы ТБ. Несмотря на большое число производителей гарантированно качественного изониазида по всему миру и низкие цены его генерической версии, существует лишь одна фармацевтическая компания, производящая гарантированно качественное действующее вещество. В связи с этим проблемы снабжения продолжают мешать стабильному доступу к изониазиду и ведут к серьезному дефициту препарата. Хотя изониазид является относительно безопасным и хорошо переносимым препаратом, повышенные дозы препарата усиливают его токсичность. Хотя ШЛУ-ТБ по определению устойчив к изониазиду, некоторые исследования показывают, что повышенные дозы изониазида могут помочь в борьбе с отдельными штаммами ШЛУ-ТБ, что и послужило причиной для его включения в сокращенную схему лечения ЛУ-ТБ и в группу D1 для рекомендованных ВОЗ стандартных схем для ЛУ-ТБ.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	ключение в СОЛС / список GDF
Повышение уровня печеночных ферментов; периферическая нейропатия (витамин B6 может компенсировать этот эффект); сыпь; температура; боли в суставах; нарушение сна; нарушение деятельности желудка; психиатрические нарушения (депрессия, раздраженность); вызываемый препаратом синдром волчанки (нарушение деятельности костного мозга или боли в суставах); задержка жидкости вокруг сердца и легких; нарушения со стороны системы крови; оптическая нейропатия (как у этамбутола)	**ТБ:** циклосерин, теризидон: повышенный риск неврологических нарушений; линезолид: повышенный риск периферической нейропатии; рифампицин, тиоацетазон: повышенный риск активности печеночных ферментов; этионамид: повышенная концентрация изониазида **ВИЧ:** Нет	Существует лекарственная форма для применения в педиатрии Может быть использовано при беременности и грудном вскармливании	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Присутствует для взрослых и детей

Канамицин (Kan, Km, K)

Группа B / Аминогликозиды / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Канамицин – это препарат второй линии, который является компонентом сокращенного режима ВОЗ для ЛУ-ТБ, и при назначении с фторхинолоном и пиразинамидом образует основу стандартного рекомендованного ВОЗ режима из пяти препаратов для лечения ЛУ-ТБ. Подобно амикацину и капреомицину, он не абсорбируется при приеме внутрь и принимается путем инъекции и может быть исключен из схем у детей с легкими формами ТБ. Пациенты сообщают, что канамицин особенно болезненный препарат среди инъекционных форм. Поставка канамицина считается плохо защищенной, поскольку существуют только два производителя этого КС гарантированного качества, и производство активного компонента гарантированного качества остается проблемой.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Нарушения слуха, вплоть до глухоты; головокружение; обратимые нарушения работы почек; аномальные уровни электролитов	**ТБ:** прочие аминогликозиды, капреомицин: повышенный риск токсического воздействия на почки **ВИЧ:** тенофовир: повышенный риск токсического воздействия на почки	Доступны лекарственные формы для применения в педиатрии Может вызвать внутриутробные нарушения слуха; в следовых количествах обнаруживается в молоке (грудное вскармливание с осторожностью)	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Присутствует, для взрослых и детей

Капреомицин (CAP, Cm)

Группа B / Полипептиды / ЛУ-ТБ / Одобрено к использованию по показаниям

Капреомицин является ЛС второй линии, который вместе с фторокинолоном и пиразинамидом составляет основу стандартной рекомендованной ВОЗ схемы из пяти препаратов для лечения ЛУ-ТБ. Как и прочие ЛС группы 2, капреомицин не всасывается при приеме внутрь, однако ежедневных инъекций, болезненных для пациента и обременительных для медицинского персонала, можно избежать, разработав эффективную схему лечения с применением исключительно ЛС перорального приема. Как и в случае с амикацином, этот агент может исключаться из схем для детей с легкими формами заболевания. Даже при том, что есть пять источников капреомицина гарантированного качества, его цена все еще является существенным барьером.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Нарушения слуха, вплоть до глухоты; головокружение; обратимые нарушения работы почек (может привести к тошноте и рвоте); эозинофилия; аномальные уровни электролитов	**ТБ:** аминогликозиды: повышенный риск токсического воздействия на почки **ВИЧ:** тенофовир: повышенный риск токсического воздействия на почки	Доступны лекарственные формы для применения в педиатрии Может вызвать внутриутробные нарушения слуха; информация о безопасности при грудном вскармливании отсутствует	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Присутствует; для взрослых и детей

Кларитромицин

Больше не рекомендуется |Макролид |ЛУ-ТБ | Применение по незарегистрированным показаниям

Так как эффективность кларитромицина в борьбе против ТБ не была установлена, кларитромицин и другие макролиды больше не входят в препараты, рекомендованные ВОЗ для лечения ЛУ-ТБ.

Клофазимин

Группа С | Риминофеназин |ЛУ-ТБ | Применение по незарегистрированным показаниям

Клофазимин – это противолепрозный препарат, имеющий кросс-резистентность с бедаквилином. Хотя клофазимин рекомендован пациентам с ЛУ-ТБ и входит в рекомендованную ВОЗ сокращенную схему лечения ЛУ-ТБ, он не был изучен или одобрен для лечения ТБ. Однако будущие и текущие испытания клофазимина формально оценят его эффективность, безопасность, оптимальную дозировку и роль в сокращении продолжительности лечения. Учитывая, что клофазимин может вызывать удлинение интервала QT и изменение цвета кожи, желательно применять другие препараты класса риминофеназинов с большей эффективностью и меньшими побочными эффектами. Novartis, единственный источник клофазимина гарантированного качества, который в прошлом подорвал доступ к клофазимину для исследователей и программ, сейчас планирует формально изучить применение ЛС для лечения туберкулеза. Существует острая потребность в производителях генерической версии клофазимина. Более того необходимо добиться его регистрации как препарата против ТБ сразу же после получения необходимых данных. Инициативные группы должны:

- Призвать Novartis гарантировать стабильные и доступные по цене поставки клофазимина для лечения ЛУ-ТБ и/или призвать альтернативных производителей выйти на рынок с генерическими версиями препарата гарантированного качества;
- Призвать Novartis провести исследования эффективности и безопасности клофазимина для лечения ТБ и зарегистрировать его как противотуберкулезный препарат или предоставить клофазимин заинтересованным в проведении данной работы третьим сторонам;
- Выступать за проведение исследований для выявления взаимодействия клофазимина с ЛС для лечения ВИЧ, а также его воздействия на детский организм.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; окрашивание кожи, глаз и физиологических жидкостей; боли в животе; удлинение интервала QT; повышение уровня печеночных ферментов; повышение уровня сахара в крови; температура; головные боли; светобоязнь; депрессия.	**ТБ:** бедаквилин; деламанид; фторхинолоны: повышенный риск удлинения интервала QT; рифампицин: у пациентов с лепрой клофазимин снижает абсорбцию рифампина **ВИЧ:** протеолитические ингибиторы: повышает концентрацию ингибиторов и риск удлинения интервала QT; эвавиренц, кетоконазол повышает риск удлинения интервала QT; этравирин: повышает концентрацию этравирина	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют Противопоказан при беременности; проникает в грудное молоко; риск изменения окраски кожи младенца, находящегося на грудном вскармливании	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей; занесен в раздел «Противолепрозные ЛС» **GDF:** Присутствует

Левофлоксацин (LVX, LEV, Lfx)

Группа A / Фторхинолоны / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Левофлоксацин является относительно недорогим, широкодоступным антибиотиком широкого спектра действия, который совместно с пиразинамидом и инъекционным ЛС второй линии составляет рекомендованный ВОЗ основной режим в терапии ЛУ-ТБ. Среди прочих фторхинолонов предпочтение отдается левофлоксацину в связи с более выраженным действием этого ЛС на микобактерии ТБ по сравнению с гатифлоксацином, а также в связи с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с моксифлоксацином. Это ЛС относится к немногочисленным препаратам, изученным и одобренным к применению в терапии ЛУ-ТБ у детей, однако только при острых инфекциях и не дольше 14 дней. Лекарственные формы для применения у детей в принципе существуют, однако не всегда доступны на рынке, либо существующие дозировки не подходят для терапии ЛУ-ТБ у детей. Ввиду безопасности левофлоксацина, исследуются возможности его применения для профилактики МЛУ-ТБ. Инициативным группам следует:

- призвать компанию Macleods и других производителей левофлоксацина гарантированного качества ускорить разработку и выход на рынок лекарственных форм для применения в педиатрии.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; потеря аппетита; поражения сухожилий; головокружение, головная боль; изменения настроения; психические и поведенческие расстройства, характерные для передозировки кофеина; светочувствительность; удлинение интервала QT; периферическая нейропатия	**ТБ:** прочие фторхинолоны: повышенный риск удлинения интервала QT **ВИЧ:** диданозин в виде буферных таблеток: уменьшает всасывание левофлоксацина; ингибиторы протеазы, эфавиренз: повышенный риск возникновения психотических реакций, беспокойные сновидения, повышенный уровень печеночных ферментов	Диспергируемая таблетка в стадии разработки Данные о рисках применения ЛС у беременных ограничены; в следовых количествах обнаруживается в женском молоке (грудное вскармливание с осторожностью)	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Присутствует, ЛФ только для взрослых

Линезолид (LND, LNZ)

Группа C / Оксазолидиноны / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Линезолид – это антибиотик, используемый по неутвержденным показаниям для лечения ЛУ-ТБ, который может быть компонентом стандартного рекомендованного ВОЗ режима с пятью лекарственными средствами для лечения ЛУ-ТБ. Текущие или планируемые исследования официально оценят эффективность линезолида, безопасность, оптимальную дозировку и роль в сокращении длительности лечения. Другие оксазолидиноны на стадии исследования, такие как сутезолид производства компании Sequella и тедизолид компании Merck также изучаются для лечения ЛУ-ТБ. Линезолид является важным потенциальным компонентом стандартного рекомендованного ВОЗ режима лечения ЛУ-ТБ и для создания адекватных фоновых схем лечения для использования новых лекарств, таких как деламанид и бедаквилин. Препарат гарантированного качества компании Hetero при покупке через Глобальный лекарственный фонд (GDF) – более доступная версия линезолида производства компании Pfizer. Ожидается, что на рынок придут дополнительные производители, что еще больше улучшит доступность препарата. Активисты должны:

- обратиться к изготовителям гарантированного качества линезолида для разработки таблеток 600 мг или 300 мг для облегчения коррекции дозировки у взрослых и диспергируемой таблетки для детей 150 мг;
- рекомендовать компании Pfizer зарегистрировать линезолид по показаниям ТБ (включая проведение любых исследований, необходимых для поддержки этого) или предоставить имеющиеся данные о линезолиде тем, кто заинтересован в выполнении этой работы; а также
- призвать компании Sequella и Merck ускорить оценку и разработку сутозолида и тедизолида для лечения ТБ, соответственно, как и потенциально более безопасные альтернативы линезолиду.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Угнетение функций костного мозга; желудочно-кишечное расстройство; неврологические нарушения; рабдомиолиз; бессонница; нарушения вкуса; изменение цвета языка; оральный кандидоз; дрожжевая инфекция; серотониновый синдром; периферическая нейропатия; тромбоцитопения.	**ТБ:** изониазид, циклосерин, теризидон: повышенный риск периферической нейропатии; кларитромицин: повышение концентраций линезолида **ВИЧ:** нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, напр., диданозин, ставудин: повышенный риск возникновения рабдомиолиза и периферической нейропатии; зидовудин: повышенный риск рабдомиолиза и токсическое воздействие на костный мозг	Доступны лекарственные формы для применения в педиатрии (жидкая суспензия); диспергируемая таблетка в стадии разработки Применение у беременных женщин противопоказано (исследования на животных свидетельствуют о нежелательном действии препарата на мать и плод); проникает в грудное молоко (грудное вскармливание с осторожностью)	**СОЛС:** Да, для взрослых и детей **GDF:** Присутствует, ЛФ только для взрослых

Меропенем (MEM, Mrp)

Группа D3 | Карбапенем | ЛУ-ТБ | Исп. по неутвержденным показаниям

Меропенем – это ЛС «последней линии» для лечения туберкулеза, поскольку его ежедневный трехкратный прием инъекций сложнее как для пациентов, так и для медицинских работников, и имеются ограниченные данные об его использовании для лечения туберкулеза. В недавно проведенном двухнедельном исследовании меропенем продемонстрировал противотуберкулезную активность при применении вместе с амоксициллином / клавуланатом. Меропенем и другие карбапенемы в настоящее время исследуются на предмет их потенциала при лечении ЛУ-ТБ.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечные расстройства; Неврологические и психические расстройства; Риск судорог; Тромбоцитопения; Повышенные уровни ферментов печени; кожные аллергические реакции (от сыпи до тяжелой аллергической реакции)	**ТБ:** неизвестны **ВИЧ:** неизвестны	Лекарственные формы для применения в педиатрии присутствуют Данные о рисках применения ЛС во время беременности отсутствуют; выделяется в молоке (грудное вскармливание с осторожностью)	**СОЛС:** Да; занесен в список в качестве антибактериальной альтернативы имипенему/циластатину у взрослых и детей **GDF:** Да, для взрослых и детей

Моксифлоксацин (MXF, Mox, Mfx)

Группа A / Фторхинолоны / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Моксифлоксацин является антибиотиком широкого спектра действия и компонентом рекомендованных ВОЗ коротких и стандартных схем лечения ЛУ-ТБ. В группе фторхинолонов моксифлоксацин является вторым предпочтительным ЛС после левофлоксацина, так как имеет больше влияет на удлинение периода QT. Однако как и у большинства прочих противотуберкулезных препаратов, переносимость моксифлоксацина пациентами сильно варьируется, как и его доступность в лечебной сети. Исследования роли препарата в коротких режимах лечения ЛЧ-ТБ не были успешными, однако, в ряде исследований изучается, может ли моксифлоксацин все же применяться для упрощения и сокращения длительности лечения в составе новых комбинаций ЛС. Возрастающее количество гарантированно качественных генерических версий моксифлоксацина привело к снижению цен и улучшению бесперебойных поставок. Инициативным группам следует:

- требовать проведения дополнительных исследований лекарственного взаимодействия моксифлоксацина с препаратами для лечения ВИЧ и возможностей применения препарата в педиатрии,
- призвать Macleods и других производителей гарантированного качественного моксифлоксацина разрабатывать и выводить на рынок педиатрические лекарственные формы

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; потеря аппетита; поражения сухожилий; боль в суставах; повышенный уровень печеночных ферментов; удлинение интервала QT; понижение либо повышение уровня сахара в крови; головная боль; головокружение; изменения настроения; психические и поведенческие расстройства, характерные для передозировки кофеина; периферическая нейропатия	**ТБ:** бедаквилин, клофазимин, деламанид, прочие фторхинолоны: повышенный риск удлинения интервала QT; снижение концентраций рифампицина **ВИЧ:** ингибиторы протеазы: повышенный риск удлинения интервала QT и повышенный уровень печеночных ферментов; эфавиренз: повышенный риск удлинения интервала QT; психиатрические симптомы и повышенный уровень печеночных ферментов; невирапин: повышенный уровень печеночных ферментов; кетоконазол: повышенный риск удлинения интервала QT; ритонавир: снижение концентрации моксифлоксацина; атазанавир: повышение концентраций моксифлоксацина; буферный диданозин: ухудшение всасывания моксифлоксацина	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют. Диспергируемая таблетка в стадии разработки Данные о рисках применения ЛС во время беременности ограничены (исследования у животных свидетельствуют о нежелательном действии на плод; может вызвать повреждение хрящевой ткани); данные о рисках применения при грудном вскармливании ограничены	**СОЛС:** Да; занесен в список в качестве альтернативы левофлоксацину у взрослых и детей **GDF:** Да

Офлоксацин (Ofx)

Больше не рекомендуется / Фторхинолоны / ЛУ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям Used Off-Label

Офлоксацин является наиболее ранним препаратом из группы фторхинолонов, применяемым для лечения ТБ, однако, ограниченные данные об эффективности офлоксацина привели к тому, что в современных схемах лечения ТБ его заменяют на фторхинолоны более позднего поколения, левофлоксацин или моксифлоксацин. Офлоксацин более не входит в число препаратов, рекомендованных ВОЗ для лечения ЛУ-ТБ.

Парааминосалициловая кислота (PAS, рус. ПАК)

Группа 4 – D3 / Салициловая кислота, антифолат / ЛУ-ТБ / Одобрено к использованию по показаниям

Парааминосалициловая кислота (PAS, рус. ПАК) используется в качестве ЛС «последней линии» в лечении ЛУ-ТБ, в основном назначается с целью предотвратить развитие устойчивости к другим ЛС схемы. Несмотря на то, что применение ПАК рекомендовано для лечения ЛУ-ТБ, препарат имеет ограниченную эффективность и плохо переносится. Прием ПАК зачастую требует разделения дозы, кроме того, у некоторых пациентов препарат вызывает тяжелую диарею, ведущую к недержанию. Чрезвычайно высокая стоимость препарата, а также нерегулярность поставок обусловлена тем, что гарантированно качественный препарат производит лишь одна фармкомпания, и только две фармкомпании выпускают гарантировано качественный парааминосалицилат (ПАС) натрия, – при этом лекарственные формы не являются легко взаимозаменяемыми. Кроме того, ПАК следует хранить в режиме «холодовой цепи», что требует капиталовложений и развитой инфраструктуры. ПАС натрия не требует специальных условий хранения, выпускается в отличной от ПАК дозировке и иной лекарственной форме, что может создавать сложности и недоразумения для программных работников и поставщиков.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; потеря аппетита; аллергические реакции, повышение температуры; сыпь; гипотиреоз; мальабсорбция; повышенный уровень печеночных ферментов; аномальные уровни электролитов; тромбоцитопения; анемия; задержка жидкости	**ТБ:** рифампин: снижение всасывания рифампина **ВИЧ:** ингибиторы протеазы, эфавиренз, невирапин: риск повышения уровня печеночных ферментов	Доступны мерные ложки для отмеривания детских дозировок гранулированного препарата для взрослых Данные о рисках применения во время беременности ограничены (исследования у животных свидетельствуют о вреде для плода; проникает в молоко (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Присутствует для взрослых и детей

Пиразинамид (PZA, PYR, Z)

Препарат первой линии / Группа D1 / Пиразины/ ЛЧ-ТБ, ЛУ-ТБ / Одобрено к использованию при ТБ

Пиразинамид применяют в лечении ЛЧ-ТБ и как компонент рекомендованных ВОЗ укороченных и стандартных режимов терапии ЛУ-ТБ. В связи с тем, что включение пиразинамида в существующие схемы лечения и в качестве основного компонента в новые укороченные схемы лечения еще находятся на стадии изучения, необходимо безотлагательно разработать способы быстрой оценки устойчивости к пиразинамиду. Требуется проведение дополнительных исследований с целью определения оптимальной дозировки и длительности лечения препаратом в составе схем без включения рифампицина.

Гарантированно качественные генерические версии пиразинамида широкодоступны, хотя возникающие проблемы в цепи поставок иногда приводят к дефициту препарата в рамках анти-ТБ программ. Инициативным группам следует:

- требовать проведения дополнительных исследований для определения оптимальной дозировки и длительности лечения препаратом в составе схем без включения рифампицина, и
- призвать к безотлагательной разработке быстрого теста на устойчивость к пиразинамиду.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Гиперурикемия; боль в суставах; желтуха; повышенный уровень печеночных ферментов; кожные аллергические реакции; светочувствительность; желудочно-кишечное расстройство	**ТБ:** неизвестно **ВИЧ:** неизвестно	Доступны лекарственные формы для применения в педиатрии Данные о медицинском применении у человека ограничены, но допускается применение у беременных; проникает в молоко (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Да, в единственной лекарственной форме для применения у взрослых, и в составе комбинированного препарата для детей

Протионамид (Pto)

Группа C / Тиоамиды / ЛУ-ТБ / Одобрено к использованию по показаниям

Протионамид, компонент рекомендованного ВОЗ сокращенного курса лечения ЛУ-ТБ, применяется взаимозаменяемо с этионамидом в терапии ЛУ-ТБ. В настоящее время гарантированно качественный протионамид производят четыре фармкомпании; в ближайшем будущем ожидается регистрация дополнительных генерических версий препарата. Таким образом, ожидается, что доступность препарата на рынке и его цена оптимизируются. Необходимы дополнительные исследования эффективности и безопасности применения протионамида в составе терапии ЛУ-ТБ, а также лекарственного взаимодействия препарата с ЛС для лечения ВИЧ, равно как и исследования его действия у детей.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; потеря аппетита; неврологические нарушения; желтуха; повышенный уровень печеночных ферментов; нарушения со стороны эндокринной системы (в т.ч. гипотиреоз, нарушения менструального цикла)	**ТБ:** циклосерин: повышенный риск развития неврологических нарушений; рифамицины: повышенный риск увеличения уровня печеночных ферментов и желтухи **ВИЧ:** ингибиторы протеазы, невирапин: риск повышения уровня печеночных ферментов эфавиренз: риск повышения уровня печеночных ферментов и психических симптомов; диданозин, ставудин: повышенный риск периферической нейропатии	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют Противопоказан к применению у беременных женщин (исследования у животных свидетельствуют о вреде для плода); данные о применении у кормящих женщин ограничены	**СОЛС:** Да; занесен в список в качестве альтернативы этионамиду в терапии взрослых и детей **GDF:** Да

Рифабутин (RFB, RBT)

Препарат первой линии / Рифамицины/ ЛЧ-ТБ / Исп. по неутвержденным показаниям

Рифабутин, как и рифампин, (см. ниже) принадлежит к классу рифамицинов и используется в терапии ЛЧ-ТБ. Совместно с антиретровирусными препаратами предпочтительно использование рифабутина, а не рифампицин, ввиду более низкого потенциала межлекарственных взаимодействий. Несмотря на истекший срок действия патента компании-производителя Pfizer и наличия непатентованных версий рифабутина, ожидается повышение спроса на препарат ввиду недавнего включения рифабутина в руководство ВОЗ по лечению ВИЧ-инфекции, согласно которому всем людям с ВИЧ с активной формой ТБ рекомендуется безотлагательно начать лечение с использованием препарата группы рифамицинов, предпочтительно рифабутина. Инициативным группам следует:

- призывать к проведению исследований для корректировки дозирования ввиду лекарственных взаимодействий рифабутина с антиретровирусными ЛС, а также изучить действие рифабутина у детей.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Изменения цвета кожных покровов и биологических жидкостей; угнетение функций костного мозга; кожные аллергические реакции; желтуха; повышенный уровень печеночных ферментов; мигрень; мышечные боли; боль в груди; боль в суставах; увеит; нарушения зрения	**ТБ:** неизвестно **ВИЧ:** ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, невирапин, эфавиренз: снижение концентраций рифабутина; саквинавир, ингибиторы протеазы: повышение концентраций рифабутина; ингибиторы интегразы: снижение концентраций ралтегравира и элвитегравира	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют; отсутствуют данные о детских дозировках для применения совместно с антиретровирусными препаратами Данные о рисках применения ЛС у беременных ограничены (исследования у животных свидетельствуют о нежелательном действии на плод); данные о рисках при грудном вскармливании ограничены	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых **GDF:** Да

Рифампицин или рифампин (RIF, RMP, R)

ЛС первой линии / Рифамицины/ ЛЧ-ТБ / Одобрено к использованию в терапии ТБ

Рифампицин – один из препаратов, который обеспечивает основную противотуберкулезную активность в составе стандартной полугодовой комплексной терапии ЛЧ-ТБ из четырех препаратов. Продолжаются исследования по оптимизации дозировки. Рифампицин взаимодействует со множеством других ЛС, в особенности с ингибиторами протеазы, ввиду чего более подходящим ЛС для лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией является рифабутин. Гарантированно качественные генерические версии рифампицин широкодоступны, хотя проблемы в цепи поставок иногда приводят к дефициту препарата в анти-ТБ программах. В настоящее время проводится ряд исследований эффективности и безопасности применения более высоких доз рифампицина и его потенциала для снижения длительности противотуберкулезной терапии.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Изменение цвета биологических жидкостей; кожные аллергические реакции; гриппоподобные симптомы; желудочно-кишечное расстройство; желтуха; повышенный уровень печеночных ферментов; почечная недостаточность; гемолитическая анемия; тромбоцитопения; нейтропения	**ТБ:** бедаквилин: снижение концентраций бедаквилина; кларитромицин: снижение концентраций кларитромицина; изониазид и пиразинамид: повышенный риск высоких уровней печеночных ферментов **ВИЧ:** ингибиторы протеазы (ИП): снижение концентраций ИП; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), кроме эфавиренза: снижение концентраций ННИОТ; ингибиторы интегразы: снижение концентраций ингибиторов интегразы кетоконазол: снижение концентраций кетокназола и рифампицин	Доступны лекарственные формы для применения в педиатрии Данные о рисках применения у беременных ограничены (исследования у животных свидетельствуют о вреде для плода; при использовании одновременно с изониазидом в последнем триместре может вызвать послеродовые кровотечения у матери и новорожденного), проникает в грудное молоко (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Да, в составе комбинированного препарата для взрослых и детей

Рифапентин (RFP, RPT, P)

Препарат первой линии / Рифамицины/ ЛЧ-ТБ / Одобрено к использованию в терапии ТБ и латентной туберкулезной инфекции

Рифапентин относится к тому же классу препаратов, что и рифампицин (рифамицины); дольше остается в теле, чем рифампицин, ввиду чего препарат потенциально возможно применять для сокращения длительности лечения активной формы ТБ. Рифапентин одобрен для лечения латентной формы туберкулезной инфекции для лечения детей в возрасте от двух лет, который сокращает лечение латентной формы ТБ с девяти месяцев (при ежедневном приеме изониазида) до всего лишь двенадцати недель (при еженедельном приеме изониазида и рифапентина), что значительно снижает нагрузку как на пациентов, так и на медицинских работников. В лечении активных форм ЛЧ-ТБ достаточно еженедельного приема рифапентина (одновременно с моксифлоксацином), или, при продленном лечении ЛЧ-ТБ, он рекомендован для лечения детей в возрасте от 12 лет и старше 2 раза в неделю. Однако, несмотря на исследования действия рифапентина в ряде стран с высоким уровнем заболеваемости ТБ и его важности для лечения латентной формы ТБ, Sanofi-Aventis зарегистрировала препарат только в США. Инициативным группам следует:

- призвать Sanofi-Aventis ускорить регистрацию препарата, особенно в странах, где велись исследования препарата, а также
- пока препарат не зарегистрирован, в рамках анти-ТБ программ, где возможно применение рифапентина для лечения латентной формы ТБ, приобретать препарат в Глобальном лекарственном фонде (GDF) с освобождением от импортных пошлин.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Кожные аллергические реакции; повышение температуры; желтуха; повышенный уровень печеночных ферментов; аритмия; желудочно-кишечное расстройство; нейтропения	**ТБ:** бедаквилин: снижение концентраций бедаквилина **ВИЧ:** ингибиторы протеазы (ИП): снижение концентраций ИП; повышение концентраций ралтегравира	Разработаны растворимые таблетки; планируется клиническое исследование в педиатрии Данные о рисках применения у беременных ограничены (исследования у животных свидетельствуют о вреде для плода; использование рифамицинов одновременно с изониазидом в последнем триместре может вызвать послеродовые кровотечения у матери и новорожденного); данные по применению у кормящих женщин ограничены	**СОЛС:** Да, для взрослых и детей **GDF:** Да

Стрептомицин (STR, S)

Группа B / Аминогликозиды/ ЛУ-ТБ / Одобрено к применению в лечении ТБ

Стрептомицин был первым ЛС, одобренным для лечения ТБ (в 1947 году), и все еще используется в лечении ЛУ-ТБ до сих пор, когда других препаратов группы B не имеется в наличии. Однако, в отличие от устойчивости к другим инъекционным препаратам (амикацин, капреомицин и канамицин), устойчивость к стрептомицину не свидетельствует о ШЛУ. В некоторых странах практикуется применение стрептомицина в схемах лечения пациентов, в отношении которых терапия ЛЧ-ТБ оказалась неэффективной. Данная практика, известная как «лечение по категории 2», зачастую оказывается неэффективной и приводит к отсрочке надлежащего лечения, что может привести к развитию дополнительной лекарственной устойчивости: нельзя включать одно ЛС в схему, оказавшуюся неэффективной.

Помимо этого, устойчивость к стрептомицину весьма распространена, и применять его следует только после определения лекарственной чувствительности к ЛС.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Нарушения слуха, вплоть до глухоты; аномальные уровни электролитов; поражения почек; пониженный диурез; головокружение; кожные аллергические реакции; онемение околоротовой области; оральный кандидоз	**ТБ:** неизвестно **ВИЧ:** неизвестно	Доступны лекарственные формы для применения в педиатрии Может вызвать внутриутробные нарушения слуха; обнаруживается в женском молоке; не рекомендован к применению у кормящих женщин	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей **GDF:** Да

Теризидон (Trd)

Группа C / Аналоги D-аланина/ ЛУ-ТБ / Одобрено к применению в лечении ТБ

В некоторых лечебных учреждениях теризидон применяют для лечения ЛУ-ТБ взаимозаменяемо с циклосерином; он является производным циклосерина и имеет аналогичный механизм действия. На сегодняшний день на рынке имеется лишь один производитель гарантированно качественного теризидона. Механизм действия теризидона изучен недостаточно, однако, ввиду его плохой переносимости, дальнейшие исследования считаются нецелесообразными.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Неврологические и психические нарушения; желудочно-кишечное расстройство; кожные аллергические реакции	**ТБ:** этионамид, протионамид, изониазид: повышенный риск развития неврологических нарушений; **ВИЧ:** эфавиренз: повышенный риск возникновения синдрома Стивенса-Джонсона и психических симптомов; невирапин: повышенный риск возникновения синдрома Стивенса-Джонсона; диданозин, ставудин: повышенный риск периферической нейропатии	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют Данные по использованию у беременных и кормящих женщин ограничены	**СОЛС**: Нет **GDF:** Присутствует, в списках для применения у взрослых пациентов

Тиоацетазон (Thz)

Группа D3 / Тиосемикарбазоны/ ЛУ-ТБ

Тиоацетазон также принадлежит к классу ЛС «последней линии» в лечении ЛУ-ТБ, поскольку имеет множество тяжелых побочных эффектов. Ввиду повышенного риска тяжелых нежелательных кожных реакций тиоацетазон нельзя назначать пациентам с ВИЧ. Действие тиоацетазона у детей изучено недостаточно. Тиоацетазон является единственным ЛС класса тиосемикарбазонов, широко используемым в терапии ТБ, однако недавно к применению в терапии МЛУ-ТБ на территории Российской Федерации был одобрен еще один препарат, перхлозон, предположительно из того же класса ЛС. Однако ввиду того, что дизайн клинического исследования перхлозона, проведенного АО «Фармасинтез», не соответствует надлежащим стандартам, а результаты проверки внешними источниками опубликованы не были, отсутствует уверенность в возможности применения препарата, равно как и в том, что препарат действительно принадлежит к классу тиосемикарбазонов.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Угнетение функций костного мозга; желудочно-кишечное расстройство; потеря аппетита; неврологические нарушения; нарушения зрения; изменения настроения; нарушения координации; боли; желтуха; повышенный уровень печеночных ферментов; кожные аллергические реакции (сыпь, тяжелые аллергические реакции)	**ТБ:** изониазид: повышенный уровень печеночных ферментов **ВИЧ:** противопоказано использование у пациентов с ВИЧ, ввиду риска развития синдрома Стивенса-Джонсона	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют Данные по использованию у беременных и кормящих женщин ограничены	**СОЛС:** Нет **GDF:** Нет

Циклосерин

Группа C | Аналог аминокислоты D-аланина | ЛУ-ТБ | Одобрено к использованию по показаниям

Циклосерин – препарат второй линии, применяемый при лечении ЛУ-ТБ. Он хорошо известен своими серьезными побочными действиями, включая психоз, поэтому как пациенты, так и лечащие врачи стремятся его не использовать. В связи с этим данных о том, как организм воспринимает циклосерин, как он взаимодействует с антиретровирусными ЛС и как на него реагирует детский организм, недостаточно. Учитывая его плохую переносимость, он не представляет интереса для дальнейших исследований. Тем не менее циклосерин по-прежнему используется для лечения ТБ при отсутствии других альтернатив или по причине его переносимости ЖКТ. Хотя после прекращения субсидированных поставок Eli Lilly он значительно подорожал, недавний рост производства его генерической версии помог снизить цену вновь. Однако его поставки остаются нестабильными, так как только одна компания производит его гарантированно качественное действующее вещество. Недавнее увеличение источников активного фармацевтического ингредиента гарантированного качества и готового продукта улучшили стабильность поставок и снизили стоимость схем лечения на основе циклосерина.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Неврологические и психические нарушения; судороги (повышенный риск при употреблении алкоголя); раздраженность; головные боли; аллергические реакции кожи (по степени тяжести варьируются от простой сыпи до синдрома Стивенса-Джонсона, тяжелых аллергических реакций); нарушение зрения (редко); периферическая нейропатия	**ТБ:** протионамид, этионамид, изониазид: повышает риск неврологических нарушений **ВИЧ:** эфавиренз: повышает риск синдрома Стивенса-Джонсона, психических расстройств; невирапин: повышает риск синдрома Стивенса-Джонсона; диданозин (ddI), ставудин (d4T): повышают риск периферической нейропатии.	Лекарственные формы для применения в педиатрии отсутствуют; мини-капсула в разработке Для беременности не представляет риска, но рекомендуется применять только, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода; проникает в грудное молоко (вскармливание не рекомендуется)	**СОЛС:** Присутствует, в списках ЛС для взрослых и детей; **GDF:** Присутствует

Этамбутол

Группа D1 | Этилендиамин | ЛЧ-ТБ | Одобрено к использованию по показаниям

Этамбутол – это один из 4 препаратов, входящих в стандартный 6-месячный курс первоначального лечения ЛЧ-ТБ и компонент рекомендованного ВОЗ сокращенного режима лечения ЛУ-ТБ. Хотя источники гарантированно качественной генерической версии этамбутола существуют по всему миру, его поставки остаются нерегулярными и приводят к серьезному дефициту ЛС. Поскольку главная роль этамбутола заключается в предотвращении устойчивого к рифампицину туберкулеза, а не в непосредственном лечении туберкулеза, то он зачастую заменяется другими препаратами из-за нестабильных поставок или высокой цены.

Нежелательные явления	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Нарушение зрения (ухудшение остроты зрения и цветоощущения (в основном зеленого и красного цвета)); желудочно-кишечные расстройства; сыпь; нейропатия; повышенная активность печеночных ферментов (очень редко); низкий уровень лейкоцитов и тромбоцитов; подавление деятельности костного мозга; апластическая анемия, гиперурекимия (очень редко)	**ТБ:** неизвестно **ВИЧ:** неизвестно	Существуют лекарственные формы для применения в педиатрии Может вызывать нарушения функций зрения; может представлять угрозу плоду при применении во время беременности; проникает с грудным молоком (при соблюдении предосторожностей допускается грудное вскармливание)	**СОЛС:** Присутствует, для детей и взрослых **GDF:** Присутствует. Взрослые и детские лекарственные формы

Этионамид

Группа C |Тиоамид | ЛУ-ТБ | Одобрено к использованию по показаниям

Этионамид – это лекарство второй линии, которое может использоваться вместо протионамида для лечения ЛУ-ТБ. Сегодня существует 4 источника этионамида гарантированного качества, что значительно улучшило его поставки и снизило цены по сравнению с предыдущими годами. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить, как этионамид взаимодействует с антиретровирусными препаратами и как он влияет на детский организм. Приблизительно одна треть пациентов с устойчивым к изониазиду туберкулезом также устойчивы к этионамиду,[1] поэтому возникает вопрос о рациональности использования данного препарата, учитывая его многочисленные побочные эффекты и тот факт, что он может быть неэффективен в борьбе с отдельными штаммами ЛУ-ТБ.

Нежелательные эффекты	Потенциальные лекарственные взаимодействия с другими противотуберкулезными и антиретровирусными ЛС	Ограниченное применение в педиатрии / у беременных пациенток	Включение в СОЛС / список GDF
Желудочно-кишечное расстройство; потеря аппетита; неврологические расстройства; повышенная активность печеночных ферментов; нарушения зрения; светочувствительность; низкое давление; депрессия; нарушения деятельности эндокринной железы (включая гипотиреоз, гинекомастию, выпадение волос, нарушения менструального цикла)	**ТБ:** циклосерин: повышает риск неврологических нарушений; изониазид: повышает концентрацию изониазида **ВИЧ:** протеолитический ингибитор: повышает риск увеличения уровня печеночных ферментов, эфавиренц: повышает риск увеличения печеночных ферментов и риск психиатрических симптомов; делавирдин, невирапин: повышает активность печеночных ферментов, диданозин, ставудин: повышает риск периферической нейропатии	Дисперсная таблетированная форма одобрена Технической Комиссией GDF / Глобального фонда в июле 2015 Противопоказан при беременности (клинические испытания на животных показали, что препарат может представлять угрозу плоду); данные по использованию у кормящих женщин ограничены.	**СОЛС:** Присутствует, для детей и взрослых **GDF:** Присутствует

1. Этионамид и изониазид имеют схожую химическую структуру, и их действие направлено на один и тот же фермент, что приводит к высокой перекрестной резистентности.

Лекарственные средства по классу препаратов

Аминогликозиды	амикацин, канамицин, стрептомицин
Карбапенемы	имипенем, меропенем
Аналоги D-аланина	циклосерин, теризидон
Диарилхинолины	бедаквилин
Этилендиамины	этамбутол
Фторхинолоны	гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин
Изониазид	изониазид
Макролиды	кларитромицин
Нитроимидазол	деламанид
Оксазолидиноны	линезолид
Полипептиды	капреомицин
Пиразины	пиразинамид
Рифамицины	рифабутин, рифампицин, рифапентин
Риминофеназины	клофазимин
Салициловой кислоты антифолат	парааминосалициловая кислота (PAS, рус. ПАК)
Тиоамиды	этионамид, протионамид
Тиосемикарбазоны	тиоацетазон

Глоссарий

Апластическая анемия	очень низкий уровень эритроцитов вследствие угнетения кроветворной функции костного мозга; приводит к развитию утомляемости
Угнетение функций костного мозга	угнетение продукции клеток крови костным мозгом. Может проявляться в виде **анемии**, **нейтропении** или **тромбоцитопении**.
Эффект передозировки кофеина	ряд симптомов, включающий мышечные подергивания, трудности с концентрацией внимания, бессонница, раздражительность и повышенная возбудимость
Противопоказан	применение препарата или схемы лечения не рекомендуется
Аномальные уровни электролитов	аномальные уровни химических элементов, необходимых для осуществления биологических функций, в т.ч. сокращения скелетных и сердечной мышц; как правило означает пониженный уровень кальция, натрия или магния
Повышение уровня печеночных ферментов	Повышение уровня печеночных ферментов в крови, что указывает на потенциальное поражение печени
Эозинофилия	высокие уровни эозинофилов в крови; эозинофилы являются разновидностью лейкоцитов, повышение уровня эозинофилов может свидетельствовать о возможных аллергических реакциях или наличии паразитов
Желудочно-кишечное расстройство	общий термин для обозначения широкой группы нежелательных эффектов, включая тошноту, рвоту, диарею и вздутие живота
Гинекомастия	Патологическое увеличение молочных желез у мужчин
Подагра	болезненность и опухание суставов вследствие скопления кристаллов мочевой кислоты
Гемолитическая анемия	аномальное разрушение эритроцитов, может привести к утомляемости или ощущению усталости
Гипотиреоз	состояние, при котором щитовидная железа не вырабатывает достаточного количества тироидных гормонов, что приводит к упадку сил, набору лишнего веса, выпадению волос, вялости, и, в тяжелых случаях, коме; возможно назначение заместительной терапии тироидными гормонами
Гиперурикемия	повышенный уровень мочевой кислоты в крови, что, в некоторых случаях, может привести к развитию подагры. Широко наблюдается при лечении пиразинамидом, впрочем, без развития подагрического артрита, следовательно, в таких случаях симптоматическое лечение не назначается.
Желтуха	изменение естественной окраски кожи на желтую вследствие повышенного уровня билирубина в крови; может указывать на заболевания печени.
Малабсорбция	недостаточная всасываемость поступающих в пищеварительный тракт питательных веществ либо медикаментов

Неврологические нарушения	общий термин, используемый в данном руководстве для обозначения группы серьезных нежелательных действий неврологического характера, как правило, включающие нарушения со стороны ЦНС и периферической нервной системы (см. **периферическая нейропатия**). Включает такие симптомы, как спутанность сознания, слабость, онемение и судороги.
Нейтропения	низкие уровни нейтрофилов, одной из разновидностей лейкоцитов, что может привести к развитию тяжелой инфекции
Оральный кандидоз	дрожжевая инфекция слизистой оболочки рта, проявляется как бляшки белого цвета, обычно локализованные на языке или на внутренней поверхности щеки
Онемение периоральной области	онемение области вокруг рта; известный побочный эффект при лечении стрептомицином, не указывает на развитие аллергическй реакции
Периферическая нейропатия	поражение периферических нервных волокон конечностей, что может привести к онемению и болям, возникающим в пальцах рук и ног и распространяющихся проксимально
Фосфолипидоз	накопления жировых клеток в тканях организма, значение процесса пока не изучено
Светочувствительность	чувствительность к свету, может проявляться как получение солнечных ожогов или возникновение кожных аллергических реакций во время пребывания на солнце
Психические нарушения	общий термин для обозначения широкой группы серьезных психических нежелательных реакций, таких как возбуждение, галлюцинации, психоз и суицидальные мысли
Удлинение интервала QT	нарушение электрической активности сердца, что может привести к серьезным (изредка – летальным) нарушениям сердечного ритма
Рабдомиолиз	разрушение клеток мышечной ткани, может привести к острой почечной недостаточности
Серотониновый синдром	накопление серотонина в организме, что может привести к повышению температуры тела, сильным мышечным сокращениям, затруднению дыхания; появление обычно вызвано приемом ЛС, влияющих на уровень серотонина в организме
Синдром Стивенса-Джонсона	тяжелая кожная аллергическая реакция
Тромбоцитопения	низкий уровень тромбоцитов, что приводит к склонности к образованию кровоподтёков или кровотечению
Увеит	воспаление сосудистой оболочки глаза, проявляется в виде опухания, покраснения и болезненности глаза; предположительно может быть вызвано высокими дозировками рифабутина

Источники

Curry International Tuberculosis Center. Tuberculosis drug information guide, 2nd edition. San Francisco: Curry International Tuberculosis Center; 2012. Available from: http://www.currytbcenter.ucsf.edu/tbdruginfo/docs/tbdruginfo2ndEd.pdf. (Accessed 2013 July 2)

DailyMed [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (U.S.); date published unknown (Accessed 2014 February 11). Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm.

Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, et al. Beta-lactams against TB: teaching a new trick to an old dog (Abstract 158LB). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 February 22–25; Boston, MA. Available from: http://www.croiconference.org/sessions/beta-lactams-against-tb-teaching-new-trick-old-dog. (Accessed 2016 September 27)

Frieden, TR, Sterling TR, Munsiff, SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet. 2003 Sep 13;362(9387):887–99. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14333-4.

Food and Drug Administration (U.S.). Fluoroquinolone antibacterial drugs: drug safety communication – risk for possibly permanent nerve damage [Internet]. 2013 August 15 (Accessed 2013 July 2). Available from: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm365302.htm.

Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesseling AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. Tuberculosis. March 2014;94(2):93–104. doi: 10.1016/j.tube.2013.10.003.

Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2012;367:1508-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1201964.

Lessem E. The tuberculosis treatment pipeline: better than ever is not good enough. In: Clayden P, Harrington M, Swan T, et al.; i-Base/Treatment Action Group. 2013 pipeline report. New York: Treatment Action Group; 2013. p. 223–62. Available from: http://www.pipelinereport.org/sites/pipelinereport.drupal gardens.com/files/201306/TB%20treatment.pdf. (Accessed 2013 July 10)

Lessem E, McKenna L. An activist's guide to bedaquiline (Sirturo). Available from: http://www.treatmentaction group.org/sites/tagone.drupalgardens.com/files/201303/Bedaquiline.pdf. (Accessed 2013 July 3)

Médecins Sans Frontières Access Campaign and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices of medicines for drug-resistant tuberculosis, 2nd edition. 2011. Available from: http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/ TB_report_UTM_2012_ENG_DecFinal.pdf. (Accessed 2013 June 27)

Médecins Sans Frontières Access Campaign and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices of medicines for drug-resistant tuberculosis, 3rd edition. 2013. Available from: http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_TB_Report_UTM3rdEdition-2013.pdf. (Accessed 2014 February 5)

Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope: sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines, 4th edition. March 2016. Available from: http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_Report_UTM_4thEdition_July2016.pdf. (Accessed 2016 September 8)

National Institutes of Health (U.S.). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: drug interactions between protease inhibitors and other drugs [Internet]. 2013 February 12 (Accessed 2014 February 11). Available from: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/284/drug-interactions-between-protease-inhibitors-and-other-drugs.

Podany AT, Bao Y, Chaisson RE, et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV+ persons receiving rifapentine and isoniazid for TB prevention (Abstract 105). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2014 March 3–6; Boston, MA. Available from: http://croi2014.org/sites/default/files/uploads/CROI2014_Final_Abstracts.pdf.

Seaworth, Barbara (Heartland National TB Center, San Antonio, TX). Personal communication with: Erica Lessem (Treatment Action Group, New York, NY). 2013 July 17.

Stop TB Partnership. Global drug facility product catalogue [Internet]. (Accessed 2016 September 13). Available from: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc2.asp?CLevel=2&CParent=4.

Tarcela M, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Eng J Med. 7 June 2012;366(23):2151–60. doi:10.1056/NEJMoa1112433.

TB Alliance. Compounds. Available from: http://www.tballiance.org/portfolio/compounds. (Accessed 2013 July 18)

Treatment Action Group. 2016 Pipeline Report: HIV and TB Drugs, Diagnostics, Vaccines, Preventive Technologies, Research Toward a Cure, and Immune-Based and Gene Therapies in Development. New York: Treatment Action Group; 2016. Available from: http://www.pipelinereport.org/home. (Accessed 2016 September 8)

UNITAID. 2012 Tuberculosis Medicines Technology Landscape. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.unitaid.eu/images/marketdynamics/publications/UNITAID-Tuberculosis- Landscape_2012.pdf. (Accessed 2013 June 27)

UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2014 (Accessed 2014 February 11). Available from: http://www.uptodate.com/contents/search.

World Health Organization. Essential medicines and health products information portal: WHO model prescribing information: drugs used in leprosy [Internet]. 1998 (Accessed 2014 February 19). Available from: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2988e/14.html.

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/ 2011/9789241501583_eng.pdf. (Accessed 2013 July 2)

World Health Organization. WHO model lists of essential medicines [Internet]. Adults—18th edition [published April 2013; revised October 2013] and Children – 4th edition [published April 2013; revised October 2013]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.

World Health Organization. WHO model lists of essential medicines [Internet]. Adults– 19th edition [published April 2015; revised November 2015] and Children– 5th edition [published April 2015; revised August 2015]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis– 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf. (Accessed 2016 September 8)

Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolone for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD004795. doi: 10.1002/14651858.CD004795.pub3.