

# Фармакология противотуберкулезных средств второго ряда и их взаимодействие с антиретровирусными средствами

Katherine M. Coyne<sup>a</sup>, Anton L. Pozniak<sup>a</sup>, Mohammed Lamorde<sup>b</sup>,  
Marta Boffito<sup>a</sup>

*AIDS* 2009, 23:437–446

**Ключевые слова:** антиретровирусные средства, противотуберкулезные средства, взаимодействие лекарственных средств, полирезистентный туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*.

## Введение

В 2007 г. в мире насчитывалось около 33,2 млн ВИЧ-инфицированных.<sup>1</sup> В 2006 г. число больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных составляло 700 тыс. человек, 200 тыс. больных умерли от туберкулеза.<sup>2</sup> ВИЧ-инфекция увеличивает риск заболевания туберкулезом и смертность от него.

Как правило, когда у ВИЧ-инфицированных выявляют туберкулез, то у них уже имеется выраженный иммунодефицит, поэтому им требуется как антиретровирусная, так и противотуберкулезная терапия. К противотуберкулезным препаратам первого ряда относятся изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Взаимодействие противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов нередко приводит к ослаблению их действия или усилению нежелательных явлений. Такие побочные эффекты как желудочно-кишечные нарушения, гепатотоксичность и сыпь, встречаются очень часто, они могут потребовать отмены препарата и повторного назначения с постепенным подбором переносимой дозы. Некоторые побочные эффекты характерны для обеих групп препаратов, например, изониазид, и диданозин вызывают периферическую нейропатию, а изониазид, рифампицин, пиразинамид и зидовудин — анемию. При возникновении нежелательных явлений лучше оставить больного на наиболее эффективной противотуберкулезной терапии и уменьшать дозу антиретровирусных средств. Однако, если побочные эффекты противотуберкулезных препаратов первого ряда слишком выражены, требуется их замена.

Кроме того, на противотуберкулезные препараты второго ряда приходится переходить, если к препа-

ратам первого ряда имеется устойчивость. Полирезистентным считается туберкулез, устойчивый как минимум к рифампицину и изониазиду. Полирезистентный туберкулез встречается все чаще и чаще — до 489 000 случаев в год, что составляет около 5 % всех больных.<sup>2</sup> Терапия полирезистентного туберкулеза длится около 24 мес. в отличие от 6–12 мес. для обычного туберкулеза и в итоге стоит почти в 100–300 раз дороже.<sup>3,4</sup> Особую проблему терапия полирезистентного туберкулеза представляет в развивающихся странах, где имеется нехватка препаратов второго ряда, недостаток специалистов, а также ограничена возможность исследования чувствительности к лекарственным препаратам, контроля концентрации препаратов в плазме крови, безопасности и эффективности терапии.

Эффективная терапия полирезистентного туберкулеза важна не только для выздоровления больного, но и для предотвращения возникновения устойчивости к новым лекарственным препаратам и распространения устойчивых штаммов. Хотя особо тяжелые формы полирезистентного туберкулеза, устойчивые к фторхинолонам и, по крайней мере, к одному из препаратов второго ряда для парентерального введения (амикацин, канамицин или капреомицин), встречаются редко, но их частота растет и они сопровождаются высокой смертностью, особенно среди ВИЧ-инфицированных.<sup>5</sup>

К противотуберкулезным препаратам второго ряда относятся одни из самых старейших антимикробных препаратов: аминсалициловая кислота, этионамид и тиоацетазон. Когда эти препараты были открыты, мы мало что знали о путях их метаболизма и взаимодействиях с другими лекарственными средствами. Другие лекарственные средства были созданы на основе препаратов,

<sup>a</sup> HIV/GUM Directorate, St Stephen's Centre, Chelsea & Westminster NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>b</sup> Research Department, Infectious Diseases Institute, Makerere University, Uganda.  
© 2009 Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins

Таблица 1. Противотуберкулезные препараты по классификации ВОЗ, их роль в терапии и побочные эффекты

	Препарат	Роль в терапии	Побочные эффекты
Группа 1: препараты первого ряда для приема внутрь	Изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид	Высокоактивные препараты, их следует использовать всегда, если к ним имеется чувствительность, нет тяжелых побочных эффектов или лекарственных взаимодействий	Сыпь, подъем температуры тела, желудочно-кишечные нарушения, периферическая нейропатия, гепатотоксичность
Группа 2: препараты для парентерального введения	Аминогликозиды: стрептомицин, амикацин, канамицин	Бактерицидное действие. Доказанная эффективность	Нефро- и ототоксичность
	Полипептиды: капреомицин, виомицин, энвиомицин	Малодоступны. Применяются при устойчивости к аминогликозидам.	Нефро- и ототоксичность.
Группа 3: фторхинолоны	Офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин	Применяются, если к ним имеется чувствительность	Аллергические реакции, гематологические, неврологические и психические нарушения, разрывы сухожилий, увеличение интервала QT
Группа 4: препараты бактериостатического действия для приема внутрь	Тионамиды: этионамид, про-тионамид	Роль в терапии невелика. Применение ограничено из-за желудочно-кишечных нарушений. Дешевые	Частые желудочно-кишечные нарушения, гепатотоксичность, психические расстройства
	Циклосерин	Роль в терапии невелика. Применение ограничено из-за частых психических расстройств	Депрессия, тревожность, психотические реакции. Прием алкоголя увеличивает риск судорог
	Аминосалициловая кислота	Невысокая активность. Ограниченная доступность. Относительно дорогой препарат	Вызывает нарушение всасывания
	Тиоацетазон	Не рекомендован к применению у ВИЧ-инфицированных	Увеличивает риск развития синдрома Стивенса—Джонсона и смерти у ВИЧ-инфицированных
Группа 5: препараты, эффективность которых не доказана	Рифабутин	Альтернатива рифампицину, меньший спектр лекарственных взаимодействий, эффективность мало изучена	Угнетение кроветворения, увеит, артралгия
	Клофазимин	Эффективность мало изучена	Желудочно-кишечные нарушения, фоточувствительность
	Амоксициллин/клавуланат	Эффективность мало изучена	Аллергические реакции, сыпь
	Азитромицин	Эффективность мало изучена	Желудочно-кишечные нарушения
	Линезолид	Эффективность мало изучена	Угнетение кроветворения. При длительном применении: судороги, лактат-ацидоз, нейропатия периферических и зрительного нервов

полученных из грибов актиномицетов: аминогликозиды (амикацин, канамицин), полипептиды (капреомицин, виомицин, энвиомицин) и циклосерин. Некоторые антибиотики широкого спектра действия, включая фторхинолоны, также активны против *Mycobacterium tuberculosis*. Эффективность макролидов, амоксициллина/клавуланата и нового синтетического препарата линезолида изучена мало. Применение многих из этих препаратов ограничено из-за плохой переносимости, выраженной токсичности и недостаточной эффективности (табл. 1); с другой стороны, к этим препаратам редко встречается устойчивость.

Предсказать взаимодействие этих препаратов довольно трудно, а число клинических исследований их взаимодействия с другими лекарственными средствами невелико. В настоящем обзоре представлены данные о фармакологии противотуберкулезных препаратов второго ряда и обсуждается их значение для клинической практики (табл. 2).

## Возможные взаимодействия антиретровирусных препаратов

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используется пять классов лекарственных средств:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, зидовудин) и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (тенофовир).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, этравирин, невирапин).
3. Ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир).
4. Препараты, препятствующие проникновению ВИЧ в клетку-мишень (энфувиртид, подавляющий слияние ВИЧ с клеткой, и маравирик — антагонист рецепторов CCR5).
5. Ингибиторы интегразы ВИЧ (ралтегравир).

Таблица 2. Противотуберкулезные препараты второго ряда и антиретровирусные препараты: взаимодействия и рекомендации по назначению

	Ингибиторы протеазы ВИЧ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Аминогликозиды и полипептиды: вероятность взаимодействия	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика
Аминогликозиды и полипептиды: рекомендации	Обычные дозировки, контроль функции почек	Обычные дозировки, контроль функции почек	Нефротоксичность увеличивается в комбинации с тенофовиром. Обычные дозировки, контроль функции почек
Фторхинолоны: вероятность взаимодействия	Исследования не проводились  Возможные взаимодействия с офлоксацином, левофлоксацином или гатифлоксацином не исследованы  Спарфлоксацин и моксифлоксацин метаболизируются путем конъюгации с глюкуроновой кислотой; ритонавир может уменьшать их концентрацию. Атазанавир (без ритонавира) может увеличивать концентрацию спарфлоксацина или моксифлоксацина, однако маловероятно, что это имеет клиническое значение	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Абсорбция при приеме внутрь уменьшается при приеме препаратов, содержащих буферные компоненты  Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика
Фторхинолоны: рекомендации	Обычные дозировки. Использование офлоксацина, левофлоксацина или гатифлоксацина предпочтительнее, чем спарфлоксацина или моксифлоксацина. Контроль ЭКГ	Обычные дозировки. Контроль ЭКГ при сочетании эфавиренза с офлоксацином, левофлоксацином или гатифлоксацином	Обычные дозировки. Прием фторхинолонов и препаратов диданозина, содержащих буферные компоненты, с временным интервалом
Тионамиды: вероятность взаимодействия	Фармакокинетические взаимодействия теоретически возможны, но клинические исследования не проводились  Повышенный риск гепатотоксичности в сочетании с типранавиром или дарунавиром  Описаны психозы при сочетании этионамида с алкоголем	Взаимодействия теоретически возможны, но клинические исследования не проводились  Повышенный риск гепатотоксичности в сочетании с эфавирензем или невирапином	Исследования не проводились, вероятность взаимодействий предсказать сложно
Тионамиды: рекомендации	Обычные дозировки, контроль концентрации в плазме как ингибиторов протеазы ВИЧ, так и тионамидов. Избегать препараты ритонавира, содержащие алкоголь	По возможности избегать эфавиренза и невирапина, если это невозможно, следует контролировать концентрацию в плазме ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и тионамидов. Следить за психическим статусом при приеме эфавиренза	Обычные дозировки
Циклосерин: вероятность взаимодействия	Метаболизм неизвестен, взаимодействия непредсказуемы	Метаболизм неизвестен, взаимодействия непредсказуемы	Метаболизм неизвестен, взаимодействия непредсказуемы
Циклосерин: рекомендации	Риск судорог в сочетании с алкоголем Обычные дозировки, контроль концентрации как циклосерина, так и ингибитора протеазы ВИЧ в плазме крови	Обычные дозировки, контролировать концентрации циклосерина и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в плазме крови	Обычные дозировки, контролировать концентрацию циклосерина в плазме крови
Аминосалициловая кислота: вероятность взаимодействия	Избегать назначения препаратов ритонавира, содержащих алкоголь Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Следить за психическим статусом при приеме эфавиренза Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика
Аминосалициловая кислота: рекомендации	Обычные дозировки	Обычные дозировки	Обычные дозировки
Клофазимин: вероятность взаимодействия	Клофазимин — слабый ингибитор изофермента IIIA4 цитохрома P450. Исследования не проводились, но возможно увеличение концентрации ингибиторов протеазы ВИЧ	Клофазимин — слабый ингибитор изофермента IIIA4 цитохрома P450. Исследования не проводились, но возможно увеличение концентрации этравирина	Исследования не проводились, вероятность взаимодействий предсказать сложно
Клофазимин: рекомендации	Обычные дозировки, контролировать концентрацию ингибитора протеазы ВИЧ в плазме крови	Обычные дозировки, контролировать концентрацию ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы в плазме крови	Обычные дозировки

Таблица 2 (окончание)

Амоксициллин/клавуланат: вероятность взаимодействия	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика
Амоксициллин/клавуланат: рекомендации	Обычные дозировки, контролировать функцию почек	Обычные дозировки, контролировать функцию почек	Обычные дозировки, контролировать функцию почек
Макролиды: вероятность взаимодействия	Ритонавир увеличивает площадь под фармакокинетической кривой кларитромицина на 77%, концентрация ритонавира не изменяется. Маловероятно, что это взаимодействие имеет клиническое значение, за исключением ситуации почечной недостаточности Нелфинавир увеличивает площадь под фармакокинетической кривой азитромицина на 100%. Существует вероятность сходного взаимодействия с ритонавиром	Эфавиренз и невирапин уменьшают уровень кларитромицина  Повышенный риск сыпи при совместном приеме кларитромицина и эфавиренза  Азитромицин применялся совместно с эфавирензом без выраженных взаимодействий	Кларитромицин, при одновременном назначении уменьшает $C_{\text{макс}}$ зидовудина на 41% и площадь под фармакокинетической кривой на 25%  Кларитромицин применялся совместно с диданозином без выраженных взаимодействий  Азитромицин применялся совместно с зидовудином и диданозином без выраженных взаимодействий
Макролиды: рекомендации	Ингибиторы протеазы ВИЧ  Кларитромицин можно использовать в обычной дозе, за исключением комбинации с ритонавиром при почечной недостаточности, в этом случае доза должна быть уменьшена Нелфинавир и ритонавир увеличивают риск токсических эффектов азитромицина. Использовать с осторожностью	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы В комбинации с эфавирезем или невирапином азитромицин предпочтительнее кларитромицина	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы Кларитромицин и зидовудин принимают с интервалом в 1–2 ч  Кларитромицин можно безопасно сочетать с диданозином. Азитромицин можно безопасно сочетать с зидовудином и диданозином
Линезолид: вероятность взаимодействия	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика	Исследования не проводились, но вероятность взаимодействий невелика. Побочные эффекты при длительном применении включают угнетение кроветворения и митохондриальных белков
Линезолид: рекомендации	Обычные дозировки	Обычные дозировки	Желательно не назначать вместе с диданозином, ставудином и зидовудином из-за их токсичности

Как правило, чтобы подавить репликацию ВИЧ, больной одновременно получает три препарата и более, как минимум, из двух разных классов.

Антиретровирусные препараты могут взаимодействовать на этапах абсорбции, распределения, метаболизма или выведения. Кислотность желудка, активность белков-переносчиков (например, Р-гликопротеид энтероцитов) и цитохрома Р450 энтероцитов могут влиять на биодоступность антиретровирусных препаратов. После абсорбции антиретровирусные препараты в той или иной степени связываются с белками плазмы (в основном, с альбумином и кислым  $\alpha_1$ -гликопротеидом). Степень связывания также может изменяться под действием других препаратов.

Многие лекарственные средства метаболизируются цитохромом Р450 в печени. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы ВИЧ метаболизируются преимущественно цитохромом Р450, поэтому лекарственные взаимодействия с участием этих препаратов встречаются часто.<sup>6</sup> Эфавиренз и невирапин не только являются субстратами цитохрома Р450, но и повышают его активность (например, его изоформ ПВ6 и ША4), что может ускорять метаболизм других лекарственных средств. Ритона-

вир — мощный ингибитор изофермента ША4 цитохрома Р450, и это его свойство часто используется, чтобы увеличить концентрацию других ингибиторов протеазы ВИЧ. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы не метаболизируются цитохромом Р450. Они подвергаются внутриклеточному фосфорилированию, и вероятность их взаимодействия с другими лекарственными средствами невелика.<sup>7</sup>

Появляется все больше данных, что антиретровирусные препараты, взаимодействуют с другими лекарственными средствами, изменяя II фазу метаболизма лекарственных средств. Например, ритонавир повышает конъюгацию других препаратов с глюкуроновой кислотой и значительно снижает концентрацию препаратов, метаболизирующихся этим путем, таких как этравирин<sup>8</sup> и ламотригин.<sup>9</sup> Более того, этот эффект ритонавира дозозависимый.

Распределение лекарственных препаратов зависит и от белков-переносчиков, расположенных на клеточной мембране: Р-гликопротеида, MRP — белка полирезистентности, OATP1 и OATP2 — белков-переносчиков органических анионов. Эти белки имеются во многих клетках, включая клетки кишечного эпителия, гепатоциты и клетки почек. Они контролируют абсорбцию,

внутриклеточное распределение, метаболизм и элиминацию препаратов с желчью или с мочой.

### Аминогликозиды

Аминогликозиды, такие как стрептомицин, канамицин и амикацин, оказывают бактерицидное действие, их активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* показана *in vitro*<sup>10</sup> и доказана клинически. Вероятность лекарственных взаимодействий у этих препаратов невысока, хотя при совместном назначении с другими препаратами их токсичность может суммироваться. Аминогликозиды достигают высокой концентрации в костной ткани, плевральной, асцитической, синовиальной и перитонеальной жидкостях и низкой — в спинномозговой жидкости (за исключением амикацина у детей с менингитами<sup>11</sup>). Они экскретируются в неизменном виде путем клубочковой фильтрации, и все обладают нефротоксическим свойством, хотя стрептомицин в несколько меньшей степени, чем другие аминогликозиды.<sup>12</sup> По возможности нужно избегать совместного применения аминогликозидов с другими нефротоксичными препаратами, включая нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы тенофовир. Аминогликозиды также оказывают ототоксическое действие, поэтому перед началом и в ходе лечения обязательно контролируют функцию преддверно-улиткового нерва.<sup>13</sup>

#### Стрептомицин

Стрептомицин был первым эффективным противотуберкулезным препаратом. Его вводят в/м, обычно в дозе 1–2 г/сут. Необходимо следить за концентрацией препарата в плазме крови, поддерживая максимальную концентрацию ( $C_{\text{макс.}}$ ) на уровне 15–40 мкг/мл, а среднюю концентрацию ( $C_{\text{ср.}}$ ) — менее 5 мкг/мл (и менее 1 мкг/мл у больных старше 50 лет или с почечной недостаточностью). Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) стрептомицина равен 2–3 ч, связывание с белками сыворотки составляет 30 %.

#### Канамицин

Канамицин вводят в/м или в/в в дозе 15 мг/кг/сут в 2–3 приема, уменьшая дозу у больных с почечной недостаточностью. Канамицин быстро выводится путем клубочковой фильтрации,  $T_{1/2}$  около 4 ч. Желательно следить за концентрацией в плазме крови, поддерживая  $C_{\text{макс.}}$  на уровне 15–30 мкг/мл и  $C_{\text{ср.}} < 10$  мкг/мл.

#### Амикацин

Амикацин — полусинтетический аминогликозид, полученный из канамицина. Его вводят парентерально в дозе 15 мг/кг/сут в 2–3 приема, уменьшая дозу у больных с почечной недостаточностью. Желательно контролировать  $C_{\text{макс.}}$  и  $C_{\text{ср.}}$ . Амикацин выводится в неизменном виде с мочой,  $T_{1/2}$  около 2 ч. Связывание с белками плазмы около 0–11 %.

### Полипептиды

#### Капреомицин, виомицин и энвиомицин

Капреомицин, виомицин и энвиомицин не всасываются в ЖКТ, их вводят в/м. Они плохо проникают в спинномозговую жидкость и выводятся почками, преимущественно в неизменном виде. Около 50 % капреомицина выводятся путем клубочковой фильтрации через

12 ч. Как и у аминогликозидов, основным недостатком является ото- и нефротоксичность. Необходимо внимательно следить за функцией почек, особенно при одновременном применении тенофовира.

### Фторхинолоны

Фторхинолоны — антибиотики широкого спектра действия, активные против *Mycobacterium tuberculosis*. Их эффективности при туберкулезе посвящен недавно опубликованный кокрановский обзор.<sup>14</sup> Они угнетают бактериальную ДНК-топоизомеразу IV и ДНК-гиразу — ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, восстановления и рекомбинации бактериальной ДНК. Биодоступность при приеме внутрь высокая: 70 % для ципрофлоксацина,<sup>15</sup> 98 % для офлоксацина,<sup>16</sup> 99 % для левофлоксацина,<sup>17</sup> 96 % для гатифлоксацина, 90 % для спарфлоксацина и 90 % для моксифлоксацина. Фторхинолоны мало метаболизируются при первом прохождении через печень. Все препараты, содержащие буферные добавки, включая старые лекарственные формы диданозина, уменьшают абсорбцию фторхинолонов, поэтому их нужно принимать за 2 ч до либо спустя 6 ч после приема препаратов с буферными добавками. Существуют препараты фторхинолонов для в/в введения. Связывание с белками плазмы умеренное — 20–50 %, <sup>17,18</sup> поэтому вероятность влияния на связывание с белками плазмы других препаратов невелика. Левофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин могут увеличивать интервал QT, поэтому должны с осторожностью использоваться у больных, получающих препараты с таким же побочным эффектом: ингибиторы протеазы ВИЧ,<sup>19</sup> эфавиренз,<sup>20</sup> кларитромицин, эритромицин и некоторые антидепрессанты. При их одновременном применении необходим периодический контроль ЭКГ.

#### Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин слабо действует на возбудителя туберкулеза, по возможности его нужно заменять другими фторхинолонами.

#### Офлоксацин, левофлоксацин и гатифлоксацин

Левофлоксацин — в 2 раза более активный (по данным *in vitro*) оптический I-изомер офлоксацина.<sup>21</sup> Офлоксацин хорошо распределяется во всех жидкостях организма и лучше, чем левофлоксацин, проникает в спинномозговую жидкость. Офлоксацин, левофлоксацин и гатифлоксацин выводятся преимущественно с мочой в неизменном виде путем активной секреции в почечных канальцах,<sup>17</sup> лишь 4–8 % препарата выводятся с калом. У больных с почечной недостаточностью требуется снижение дозы, следует с осторожностью назначать эти антибиотики одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, например тенофовиром. В отличие от ципрофлоксацина эти препараты не имеют выраженного влияния на цитохром P450 или реакций II фазы элиминации.<sup>16,22</sup>

## Спарфлоксацин

Спарфлоксацин прекрасно проникает в ткани, его концентрация в большинстве внеклеточных жидкостей почти такая же высокая, как и в плазме, за исключением спинномозговой жидкости, где его уровень несколько ниже.<sup>18</sup> Спарфлоксацин не взаимодействует с теофиллином, кофеином, варфарином или циметидином,<sup>18</sup> а это указывает на то, что изоферменты ПЕ1, IA2, ПС19 и ПИА4 цитохрома P450 не участвуют в его метаболизме. Он метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой в печени,  $T_{1/2}$  около 20 ч.<sup>18</sup> Ритонавир усиливает конъюгирование с глюкуроновой кислотой и уменьшает концентрацию препаратов, метаболизирующихся таким путем.<sup>9</sup> Поэтому можно ожидать, что при совместном применении ритонавир будет уменьшать концентрацию спарфлоксацина. Атазанавир подавляет конъюгирование с глюкуроновой кислотой и теоретически должен вызывать увеличение концентрации спарфлоксацина. Однако при одновременном назначении ритонавира и атазанавира они могут уменьшать эффекты друг друга. Спарфлоксацин в равных количествах выводится с калом и мочой как в неизменном виде, так и в комплексе с глюкуроновой кислотой.

## Моксифлоксацин

В отличие от других фторхинолонов, 52 % моксифлоксацина как при приеме внутрь, так и при в/в введении метаболизируются: 38 % метаболизируются путем конъюгирования с сульфатом и затем выводятся с калом, а 14 % конъюгируются с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой.<sup>23</sup> Оставшаяся доля препарата выводится в неизменном виде с мочой (20 %) и калом (25 %). Изменять дозу препарата у больных с почечной недостаточностью не требуется. Моксифлоксацин не влияет на изоферменты ПИА4, ПД6, ПС9, ПС19 и IA2 цитохрома P450 и не должен изменять концентрацию антиретровирусных препаратов.

Рифампицин уменьшает площадь под фармакокинетической кривой моксифлоксацина на 27 %, при этом выражено нарастает количество неактивного сульфатированного метаболита, что, вероятно, связано с усилением конъюгирования.<sup>24</sup> Клиническая значимость этого взаимодействия неясна, маловероятно, что антиретровирусные препараты влияют на конъюгирование с сульфатом. Некоторые полиморфизмы гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеид, замедляют всасывание моксифлоксацина, хотя в целом не влияют на количество всосавшегося препарата.<sup>24</sup> Этот эффект может проявляться и при применении ритонавира, который подавляет экспрессию Р-гликопротеида.<sup>25</sup> Клиническая значимость этого взаимодействия неясна, для выяснения его роли требуются дальнейшие исследования.

## Тионамиды

### Этионамид и протионамид

Биодоступность этионамида при приеме внутрь превышает 90%.<sup>26,27</sup> Начальная доза составляет 250 мг/сут. До тех пор пока побочные эффекты со стороны ЖКТ не критичны, дозу постепенно увеличивают (максимум

на 1 г/сут) до 15–20 мг/кг/сут. Обычно препарат принимают 1 раз в день, однако для уменьшения побочных эффектов со стороны пищеварительной системы дозу можно разделить на несколько приемов. Препарат достигает высоких концентраций во всех органах и тканях, включая спинномозговую жидкость. Связывание с белками плазмы составляет 10–30%.<sup>28</sup>

В печени этионамид подвергается сульфоокислению, десульфированию, дезаминированию и последующему метилированию<sup>26,27</sup> и в итоге превращается в семь различных метаболитов, некоторые из которых являются биологически активными. Участие в метаболизме цитохрома P450 указывает на высокую вероятность лекарственных взаимодействий. Менее 1 % препарата выводится почками в неизменном виде.

У больных с печеночной недостаточностью желательнее контролировать концентрацию препарата в плазме крови. Гепатотоксичность этионамида существенно возрастает при одновременном применении с другими гепатотоксичными препаратами, например рифампицином.<sup>29,30</sup> Следовательно, нужно с осторожностью назначать этионамид совместно с антиретровирусными препаратами, обладающими гепатотоксичностью, включая нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз и невирапин)<sup>31</sup> и ингибиторы протеазы ВИЧ (дарунавир<sup>32</sup> и типранавир<sup>33</sup>).

Этионамид может вызывать депрессию, тревогу и психозы, эти же побочные эффекты отмечаются в первые недели терапии эфавирензом, поэтому не стоит начинать лечение этионамидом и эфавирензом одновременно.<sup>34</sup> При злоупотреблении алкоголем на фоне приема этионамида отмечались психотические реакции,<sup>35</sup> больных нужно предостеречь об этом.

Протионамид имеет сходные с этионамидом структуру, механизм действия и фармакокинетику.

## Циклосерин

Циклосерин обладает очень узким терапевтическим диапазоном, и его применение ограничено из-за частых неврологических и психических побочных эффектов. У пациентов, принимающих циклосерин в дозе более 500 мг/сут, при почечной недостаточности и у больных с побочными эффектами нужно контролировать концентрацию препарата в плазме крови и поддерживать ее на уровне не более 30 мкг/мл. Алкоголь увеличивает риск судорог, поэтому нужно с осторожностью сочетать циклосерин с такими препаратами, как ритонавир (Норвир) и лопинавир/ритонавир (Калетра), содержащими алкоголь.

Циклосерин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Связывание с белками плазмы составляет менее 20 %. Препарат проникает во все жидкости организма, включая спинномозговую.<sup>36</sup> Он выводится преимущественно в неизменном виде путем клубочковой фильтрации,  $T_{1/2}$  около 10 ч.<sup>37</sup> Через 12 ч после приема 50 % принятой дозы выводятся с мочой, а через 72 ч — 70 %. Оставшийся препарат, вероятно, метаболизируется, однако, каким путем, неизвестно. Неврологические и психические побочные эффекты включают

тревожность, спутанность сознания, депрессию, психозы, суицидальные намерения, агрессию и параноидальные состояния. Вероятно, терапию циклосерином и эфавирензом не стоит начинать одновременно.

### Аминосалициловая кислота

Аминосалициловую кислоту применяют с 1948 г., она стала вторым противотуберкулезным препаратом после стрептомицина. Она обладает бактериостатическим свойством.<sup>38,39</sup> Препарат мало использовался во всем мире, поэтому большинство штаммов туберкулеза чувствительно к нему. Аминосалициловая кислота проникает в спинномозговую жидкость только при воспалении мозговых оболочек, в этом случае ее концентрация в спинномозговой жидкости достигает 10–50 % от концентрации в плазме крови.<sup>40</sup> Препарат полностью угнетает всасывание витамина В<sub>12</sub> и может вызывать нарушение кишечного всасывания.<sup>41</sup>

Аминосалициловая кислота быстро ацетируется в печени и выводится путем клубочковой фильтрации.<sup>42</sup> Препарат на 80 % выводится с мочой, 50 % выводится в неактивной ацетилированной форме. Связывание с белками плазмы составляет 50–70 %, T<sub>1/2</sub> 45–60 мин.<sup>41</sup> Взаимодействия с антиретровирусными препаратами не описаны.

### Тиоацетазон

Структура тиоацетазона сходна с таковой сульфаниламидов. Бактериостатическое действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis* было показано в 1946 г.<sup>43</sup> Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, связывание с белками плазмы составляет 95 %, T<sub>1/2</sub> 8–12 ч, метаболизм неизвестен, 20 % препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

Тиоацетазон широко использовался в развивающихся странах в форме комбинированных таблеток с изониазидом. Однако из-за низкой эффективности и выраженной токсичности его применение было ограничено. Сообщалось об увеличении частоты серьезных побочных явлений со стороны кожи, включая синдром Стивенса—Джонсона, у ВИЧ-инфицированных, поэтому применение тиоацетазона у этой группы больных не рекомендуется.<sup>44,45</sup>

### Клофазимин

Клофазимин, созданный на основе красителя феназина, изначально разрабатывался как противотуберкулезный препарат, но в основном используется для лечения проказы. Механизм действия до конца не изучен, известно, что он связывается с ДНК микобактерий и подавляет транскрипцию РНК.<sup>46</sup> Препарат также обладает противовоспалительными свойствами. При продолжительном приеме внутрь T<sub>1/2</sub> достигает 70 дней. Препарат очень липофильный и накапливается в жировой ткани и клетках ретикулоэндотелиальной системы. Клофазимин плохо проникает в спинномозговую жидкость.<sup>37</sup> В основном он выводится с калом (как не всосавшийся препарат, так и выведенный с желчью) и в небольшом количестве — с мочой (в неизмененном или в

виде метаболитов).<sup>47</sup> Клофазимин — слабый ингибитор изофермента IIIA4 цитохрома P450. Он может замедлять всасывание рифампицина и увеличивать время достижения C<sub>макс</sub>.<sup>48</sup> Сообщалось о взаимодействиях с дапсоном, эстрогенами и витамином А. Предсказать возможные взаимодействия с антиретровирусными препаратами сложно, однако существует вероятность, что клофазимин увеличивает концентрацию в плазме препаратов, метаболизирующихся с участием изофермента IIIA4 цитохрома P450, в частности ингибиторов протеазы ВИЧ и этравирина.

### Амоксициллин/клавуланат

Роль β-лактамных антибиотиков в терапии туберкулеза невелика, поскольку микобактерии вырабатывают β-лактамазу. Амоксициллин/клавуланат в высоких дозах и в комбинации с другими препаратами был относительно эффективен при туберкулезе.<sup>49</sup> Амоксициллин широко используется у ВИЧ-инфицированных, и взаимодействия с другими антиретровирусными препаратами маловероятны.

### Макролиды

#### Кларитромицин

Кларитромицин — полусинтетический макролид, используемый для лечения инфекций, вызванных *Mycobacterium avium*, и как препарат второго ряда против *Mycobacterium tuberculosis*. Биодоступность при приеме внутрь составляет 55 %, поскольку препарат метаболизируется при первом прохождении через печень. Существуют формы и для в/в введения.

Кларитромицин метаболизируется до активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, оба вещества достигают высокой концентрации в тканях и внутри клеток.<sup>50</sup> Связывание с белками плазмы составляет 80 %. Метаболизм кларитромицина происходит в печени, он является как субстратом изофермента IIIA цитохрома P450, так и его ингибитором. Метаболиты преимущественно экскретируются с мочой и лишь небольшое количество — с желчью.

Описаны взаимодействия кларитромицина с некоторыми антиретровирусными препаратами. При одновременном приеме кларитромицин снижает концентрацию зидовудина, однако, если препараты принимать с интервалом хотя бы 2 ч, этого не происходит.<sup>51–53</sup> Нужно учитывать и другие факторы, которые могут приводить к снижению концентрации зидовудина: нарушенное всасывание или взаимодействие с другими препаратами.

Кларитромицин и ритонавир — ингибиторы изофермента IIIA цитохрома P450. Кларитромицин не влияет на концентрацию ритонавира в плазме крови. Тем не менее при одновременном приеме ритонавира и кларитромицина полностью подавляется превращение последнего в 14-гидроксикларитромицин, площадь под фармацевтической кривой кларитромицина увеличивается до 77 %.<sup>54</sup> Маловероятно, что этот эффект является клинически значимым у больных с нормальной функцией почек, однако у больных с почечной недоста-

точностью, принимающих ритонавир, дозу кларитромицина стоит уменьшить на 50 % при клиренсе креатинина на 30–60 мл/мин и на 75 % при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Суточная доза не должна превышать 1 г. Кларитромицин не влияет на фармакокинетику диданозина.<sup>55</sup>

Эфавиренз — индуктор изофермента IIIA4 цитохрома P450, уменьшает концентрацию кларитромицина в плазме крови<sup>56</sup> и увеличивает концентрацию 14-гидроксикларитромицина, что повышает частоту кожной сыпи. Невирапин также уменьшает концентрацию кларитромицина.<sup>56</sup> У больных, получающих эфавиренз или невирапин, кларитромицин следует заменить азитромицином.

### Азитромицин

Азитромицин был получен из эритромицина. Препарат назначают внутрь (биодоступность 40 %)<sup>57</sup> или внутривенно. Он хорошо проникает в ткани, где его концентрация почти в 100 раз выше, чем в плазме крови, и медленно выводится.<sup>57</sup>  $T_{1/2}$  равен 69 ч,<sup>58</sup> что позволяет принимать его 1 раз в день или даже 1 раз в неделю. Он плохо проникает в спинномозговую жидкость через воспаленные мозговые оболочки.

Метаболизм азитромицина до конца не изучен, он происходит в печени, но не через систему цитохрома P450.<sup>59</sup> Препарат выводится преимущественно в неизменном виде с желчью. Он меньше, чем кларитромицин, угнетает изофермент IIIA цитохрома P450, поэтому лекарственные взаимодействия менее вероятны.

При одновременном назначении азитромицина и эфавиренза их концентрация не изменяется.

Нелфинавир более чем на 100 % увеличивает  $C_{\text{макс}}$  и площадь под фармакокинетической кривой азитромицина, вероятно, благодаря подавлению Р-гликопротеида.<sup>61</sup> Хотя эта комбинация препаратов хорошо переносится, ее следует применять с осторожностью. Показано, что азитромицин вызывает небольшое снижение концентрации нелфинавира, но вряд ли это имеет клиническое значение.<sup>61</sup> Ритонавир является мощным ингибитором Р-гликопротеида и может вызывать значительное повышение уровня азитромицина, однако эта комбинация не была исследована.

Азитромицин не оказывает значительного влияния на  $C_{\text{макс}}$  и площадь под фармакокинетической кривой зидовудина, хотя и увеличивает внутриклеточную концентрацию фосфорилированного зидовудина на 110 %.<sup>62</sup> Это же исследование показало, что азитромицин не влиял на фармакокинетику диданозина (концентрацию самого азитромицина не исследовали).<sup>62</sup> Азитромицин можно безопасно назначать в комбинации с зидовудином и диданозином.

### Линезолид

Линезолид — новый синтетический антибиотик из группы оксазолидинонов, который недавно с успехом был использован для лечения полирезистентного туберкулеза.<sup>63</sup> Однако препарат вызывает тяжелые побочные эффекты. Линезолид может обусловить необратимое угнетение кроветворения,<sup>64,65</sup> и его следует с осторожностью применять у больных с цитопениями, включая анемию, вызванную зидовудином. Длительная терапия линезолидом может приводить к лактат-

ацидозу, нейропатии периферических и зрительного нервов,<sup>66</sup> угнетению синтеза белков митохондрий.<sup>66,67</sup> Таким образом, не стоит назначать линезолид совместно с другими препаратами, подавляющими митохондриальную активность, такими как диданозин, ставудин и, в меньшей степени, зидовудин.

Линезолид принимают внутрь (биодоступность 100 %) или вводят в/в. Связывание с белками плазмы составляет 31 %, препарат хорошо проникает в ткани, включая спинномозговую жидкость.<sup>69</sup> Основной путь метаболизма — окисление с образованием двух неактивных метаболитов. 50 % препарата выводятся с мочой в виде метаболитов и 35 % — в неизменном виде.<sup>70</sup> Линезолид не является индуктором цитохрома P450 у крыс. Исследования *in vitro* показывают, что линезолид не метаболизируется цитохромом P450 и не подавляет активность его важных изоферментов (IA2, IIC9, IIC19, IID6, IIE1, IIIA4). Линезолид — обратимый ингибитор моноаминоксидазы А и В, и его не следует назначать с ингибиторами обратного захвата серотонина и трициклическими антидепрессантами. Взаимодействия с антиретровирусными препаратами маловероятны.

### Новые препараты

Разрабатываются препараты с новыми механизмами действия, которые будут активны против полирезистентного туберкулеза и смогут изменить прогноз при этом тяжелом заболевании. Очень важно исследовать их совместимость с антиретровирусными препаратами.

ТМС207 — новый диарилхинолон, угнетающий  $H^+$ -АТФ-синтазу микобактерий. Его активность была показана в предварительных клинических испытаниях.<sup>71</sup> Под действием изофермента IIIA4 цитохрома P450 он метаболизируется до N-монодесметил метаболита. Фармакокинетические исследования показали, что кетоконазол (ингибитор изофермента IIIA4 цитохрома P450) увеличивал площадь под фармакокинетической кривой ТМС207 на 22 %. Исходя из этого, можно предположить, что концентрация ТМС207 будет нарастать при приеме ритонавира (ингибитор изофермента IIIA4 цитохрома P450) и уменьшаться при приеме эфавиренза или невирапина (индукторы изофермента IIIA4 цитохрома P450).

РА-824 и ОРС-67683 относятся к нитроимидазолам. Оба препарата показали высокую активность *in vitro* против устойчивых штаммов туберкулеза и не взаимодействовали с цитохромом P450. Ожидаются результаты клинических испытаний II фазы.

SQ109 — многообещающий препарат из группы диаминов, находящийся в I фазе клинических испытаний. Он метаболизируется изоферментами IID6 и IIC19 цитохрома P450, поэтому взаимодействие с ритонавиром маловероятно.

Нитрофураниламиды — новый класс препаратов, активных *in vitro* в отношении как чувствительных, так и устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>72</sup>

### Заключение

Противотуберкулезные средства второго ряда включают различные препараты с разнообразными путями метаболизма. Некоторые из них являются старейшими антибиотиками, другие же были разрешены к примене-



нию лишь недавно. Большинство из них взаимодействует с антиретровирусными препаратами одного или двух классов. Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия могут приводить к усилению побочных эффектов и изменять эффективность. Знание фармакологии противотуберкулезных препаратов второго ряда является основой терапии ВИЧ-инфицированных больных, у которых имеется непереносимость препаратов первого ряда или полирезистентный туберкулез.

Число случаев полирезистентного туберкулеза растет. Лечение этого заболевания — сложная проблема, особенно в развивающихся странах, в которых распространенность одновременного инфицирования ВИЧ и туберкулезом особенно высока. Замедлить рост полирезистентного туберкулеза можно, если улучшить выполнение программы контролируемой амбулаторной терапии туберкулеза (ДОТ), выявлять больных, плохо соблюдающих режим лечения, и начинать повторную терапию препаратами первого ряда. Программа ВОЗ «Комитет зеленого света» направлена на поддержку национальных программ борьбы с туберкулезом и облегчение доступа к препаратам второго ряда в развивающихся странах. Необходимы надежные и доступные методы выявления устойчивых штаммов туберкулеза. Региональные программы по борьбе с туберкулезом должны собирать информацию об устойчивых штаммах, распространенных в данной местности, и в соответствии с ними выпускать рекомендации по применению препаратов второго ряда. Эти препараты нужно оценивать с точки зрения совместимости с антиретровирусными средствами, выбирая из доступных те, которые имеют минимум взаимодействий.

### Благодарности

В написании и редактировании статьи принимали участие все четыре автора. К.С. подготовила черновик и вносила правки. А.Р. внес правки и выступил в качестве эксперта в области применения противотуберкулезных препаратов второго ряда у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. М.Л. был соавтором раздела «Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов». М.В. была соавтором раздела «Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов», выступила в качестве эксперта в области фармакологии и внесла окончательные правки.

### Литература

- UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2007. Geneva: World Health Organisation; 2007.
- World Health Organisation. Global Tuberculosis Control 2008. Surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organisation; 2008.
- White VL, Moore-Gillon J. Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorax* 2000; 55:962–963.
- Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN. Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:1012–1016.
- Ghandi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368:1554–1556.
- de Maat MM, Ekhardt GC, Huitema AD, et al. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:223–282.

- Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:289–304.
- Kakuda TN, Scholler-Gyure M, Peeters M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC125 in HIV-infected patients with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor resistance: TMC125-C223. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; Los Angeles, 2007.
- van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:159–168.
- Ho YI, Chan CY, Cheng AF. In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:27–32.
- Gaillard J-L, Silly C, Le Masne A, et al. Cerebrospinal fluid penetration of amikacin in children with community-acquired bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:253–255.
- McCracken GH. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 6B):172–178.
- Brummett RE, Fox KE. Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:797–800.
- Ziganshina LE, Vizel AA, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 3*. Chichester: John Wiley; 2005.
- Vance-Bryan K, Guay DR, Rotschafer JC. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:434–461.
- Lamp KC, Bailey EM, Rybak MJ. Ofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:32–46.
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:101–119.
- Shimada J, Nogita T, Ishibashi Y. Clinical pharmacokinetics of sparfloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:358–369.
- Anson BD, Weaver JGR, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005; 365:682–686.
- Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and torsade de pointes arrhythmia. *Ann Pharmacol Ther* 2002; 36:1006–1008.
- Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48:677–700.
- Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:169–187.
- Stass H, Kubitzka D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl B):83–90.
- Weiner M, Burman W, Luo CC, et al. Effects of rifampicin and multidrug resistance gene polymorphism on concentrations of moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2861–2866.
- Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. *Ann Pharmacol Ther* 2008; 42:1048–1059.
- Jenner PJ, Smith SE. Plasma levels of ethionamide and prothionamide in a volunteer following intravenous and oral dosages. *Lepr Rev* 1987; 58:31–37.
- Jenner PJ, Ellard GA, Gruer PJK, Aber VR. A comparison of the blood levels and urinary excretion of ethionamide and prothionamide in man. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13:267–277.
- Berning SE, Peloquin CA. Antimicrobial agents: ethionamide. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere S, White NJ, editors. *Antimicrobial chemotherapy and vaccines*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. pp. 650–654.
- Pattyn SR, Janssens L, Bourland J, et al. Hepatotoxicity of the combination of rifampin-ethionamide in the treatment of multibacillary leprosy. *Int J Lepr* 1984; 52:1–6.

30. Cartel J-L, Millan J, Guelpa-Lauras CC, Grosset JH. Hepatitis in leprosy patients treated by a daily combination of dapsone, rifampin, and a thioamide. *Int J Lepr* 1983; 51:461–465.
31. Bruck S, Witte S, Brust J, et al. Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine. *Eur J Med Res* 2008; 13:343–348.
32. Vispo E. Warning on hepatotoxicity of darunavir. *AIDS Rev* 2008; 10:63.
33. Dong BJ, Cocohoba JM. Tipranavir: a protease inhibitor for HIV salvage therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1311–1321.
34. Arendt G, de Noecker D, von Giesen HJ, Nolting T. Neuropsychiatry side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:147–154.
35. Lansdown FS, Beran M, Litwak T. Psychotoxic reaction during ethionamide therapy. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:1053–1055.
36. Berning SE, Peloquin CA. Antimicrobial agents: cycloserine. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere S, White NJ, editors. *Antimicrobial chemotherapy and vaccines*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. pp. 638–642.
37. Peloquin CA. Antituberculosis drugs: pharmacokinetics. In: Heifets LB, editor. *Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991. pp. 89–122.
38. Verbist L. Mode of action of antituberculous drugs (Part I). *Medicon Int* 1974; 3:11–23.
39. Verbist L. Mode of action of antituberculous drugs (Part II). *Medicon Int* 1974; 3:3–17.
40. Spector R, Lorenzo WV. The active transport of para-aminosalicylic acid from the cerebrospinal fluid. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185:642–648.
41. Berning SE, Peloquin CA. Antimicrobial agents: para-aminosalicylic acid. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere S, White NJ, editors. *Antimicrobial chemotherapy and vaccines*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. pp. 663–668.
42. Way EL, Smith PK, Howie DL. The absorption, distribution, excretion and fate of para-aminosalicylic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 93:368–382.
43. Domagk G, Behnisch R, Mietasch F, Schmidt H. Uber eine neue gegen tuberkelbazillon in vitro wirksame berbindungs klasse. *Naturwiss* 1946; 33:315.
44. Chintu C, Luo C, Bhat G, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in the treatment of tuberculosis in Zambian children infected with HIV-1. *Arch Dis Child* 1993; 68:665–668.
45. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; 337:627–630.
46. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:241–247.
47. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of clofazimine: a review. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16:74–85.
48. Mehta J, Gandhi IS, Sane SB, Wamburkar MN. Effect of clofazimine and dapsone on rifampicin (Lositril) pharmacokinetics in multibacillary and paucibacillary leprosy cases. *Lepr Rev* 1986; 57 (Suppl 3):67–76.
49. Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, Saxena M. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistance Mycobacterium tuberculosis. *Chest* 1991; 99:1025–1026.
50. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:385–398.
51. Petty B, Polis M, Haneiwich S, et al. Pharmacokinetic assessment of clarithromycin plus zidovudine in HIV patients [Abstract 24]. In: *Programme and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1192 Washington DC: American Society of Microbiology. p. 114.
52. Vance E, Watson-Bitar M, Gustavson L, Kazanjian P. Pharmacokinetics of clarithromycin and zidovudine in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1355–1360.
53. Polis MA, Piscitelli SC, Vogel S, et al. Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1709–1714.
54. Ouellet D, Hsu A, Granneman GR, et al. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:355–362.
55. Gillum JG, Bruzzese VL, Israel DS, Kaplowitz LG, Polk RE. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of 20,30-dideoxyinosine in patients who are seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 22:716–718.
56. Kuper JJ, D'Aprile M. Drug-drug interactions of clinical significance in the treatment of patients with Mycobacterium avium complex disease. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:203–214.
57. Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:370–374.
58. Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2577–2581.
59. Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32:785–793.
60. Benedek IH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic (PK) interaction studies in healthy volunteers with efavirenz (EFV) and the macrolide antibiotics, azithromycin (AZM) and clarithromycin (CLR). *Program Abstr 5th Conf Retrovir Oppor Infect Conf Retrovir Oppor Infect 5th 1998 Chic Ill*. 1998 Feb 1–5; 5th: 144 [abstract no. 347].
61. Amsden GW, Nafziger AN, Foulds G, Cabelus LJ. A study of the pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1522–1527.
62. Amsden G, Flaherty J, Luke D. Lack of an effect of azithromycin on the disposition of zidovudine and dideoxyinosine in HIV-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:210–216.
63. Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 180–185.
64. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001; 285:1291.
65. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1599–1602.
66. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1111–1117.
67. Garrabou G, Soriano A, Lorgez S, et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:962–967.
68. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1824–1831.
69. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl S2):ii17–ii25.
70. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:1129–1140.
71. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, et al. Early bacterial activity and pharmacokinetics of the Diarylquinolone TMC 207 in pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2831–2835.
72. Hurdle JG, Lee RB, Budha NR. A microbiological assessment of novel nitrofuranyl amides as antituberculous agents. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1037–1045.