

## ПРОТИВОЛЕПРОЗНЫЕ (СУЛЬФОНОВЫЕ) ПРЕПАРАТЫ

### ДАПСОН (DAPSONE)

#### Фармакологическая группа

Сульфаниламиды

#### Нозологическая классификация (МКБ-10)

A30.9 Лепра неуточненная

L13.0 Дерматит герпетиформный

**Фармакологическое действие** - антибактериальное, противолепрозное.

#### Фармакодинамика

Является антагонистом ПАБК и нарушает синтез фолатов в микробных клетках.

Оказывает антибактериальное (бактериостатическое) действие в отношении микобактерий лепры (противолепрозное действие) и туберкулеза.

Подавляет развитие герпетиформного дерматита предположительно вследствие способности ингибировать ферменты или проявлять окисляющие свойства, либо в результате иммунотропного (иммуносупрессивного) эффекта.

Оказывает противопротозойное и противогрибковое действие.

Показана эффективность при ревматоидном артрите, мицетоме (мадурская стопа), вызываемой актиномицетами, субкорнеальном дерматозе, кольцевидной гранулеме, некоторых поражениях кожи при системной красной волчанке, включая буллезную сыпь и васкулит, поражениях полости рта при пемфигоиде, дегенеративном изменении хрящей, гангренозной пиодермии; пневмонии, вызываемой *Pneumocystis carinii* (легкие и средней тяжести формы в комбинации с триметопримом); для профилактики малярии, вызываемой *Plasmodium vivax* (в комбинации с пириметамином и хлорохином) и *Plasmodium Falciparum* (при устойчивости к хлорохину).

В опытах на животных показано канцерогенное действие — возникновение мезенхимальных опухолей селезенки и брюшины у самцов крыс и самок мышей, а также карцином щитовидной железы у самок крыс. Не оказывал мутагенного действия в исследованиях на тест-штаммах *Salmonella typhimurium* с микросомальной активацией или без нее.

#### Фармакокинетика

Медленно всасывается из ЖКТ (период полувсасывания — 1,1 ч), оптимальной для всасывания является кислая среда. Биодоступность составляет 70–80 % (у больных с тяжелой формой лепры может быть ниже).  $C_{max}$  в сыворотке крови достигается через 2–6 ч и варьирует в зависимости от дозы. Связывание с белками — 70–90%, основного метаболита

моноацетилдапсона — 99%. Хорошо распределяется во всех жидкостях организма, обнаруживается также в печени, мышцах, почках и коже. Концентрация в слюне соответствует концентрации в плазме крови. Проходит через плаценту, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени до моноацетилдапсона, который деацетируется до дапсона (равновесие достигается через несколько часов). Другой путь метаболизма — N-гидроксилирование с образованием дапсона гидроксиламина (предположительно обуславливает токсическое действие препарата на кровь) под влиянием смешанной системы оксидаз в присутствии кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Оба метаболита обладают низкой активностью и не влияют на терапевтический эффект дапсона.

Выводится с мочой (70–85%) в неизменном виде путем активной канальцевой секреции (5–15%) и в виде водорастворимых метаболитов и с желчью (подвергается энтерогепатической циркуляции и может сохраняться в плазме в течение нескольких недель после отмены). Экскретируется медленно, поэтому постоянный уровень в крови достигается при приеме обычной дозы.  $T_{1/2}$  из плазмы в среднем 28–30 ч, может варьировать от 10 до 50 ч. Ежедневное назначение больным лепрой в дозе 50–100 мг обеспечивает создание плазменного уровня, превышающего МПК даже у пациентов с коротким  $T_{1/2}$ .

### **Показания к применению**

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

### **Противопоказания**

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

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Возможно только для поддерживающей терапии у больных лепрой или герпетиформным дерматитом беременных женщин (адекватных и строго контролируемых исследований у человека и животных не проводилось).

*Категория действия на плод по FDA — C.*

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (концентрация в сыворотке крови грудного ребенка достигает 27% таковой у матери, кроме того, дапсон может вызывать гемолитическую анемию у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

### **Побочные действия**

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* дозозависимый гемолиз с понижением уровня гемоглобина и повышением числа ретикулоцитов (у всех больных), гемолитическая анемия (боль в спине, ногах, области желудка, потеря аппетита, бледность кожных покровов, необычная усталость или слабость, повышение температуры тела),

метгемоглобинемия (цианоз ногтей пальцев рук, губ или кожи, затрудненное дыхание и др.), патологические изменения крови (повышенная температура тела, боль в горле, необычные кровотечения и кровоизлияния и др.), в т.ч. агранулоцитоз и гипопластическая анемия с летальным исходом, сердцебиение, кардиалгия.

**Со стороны кожных покровов:** эксфолиативный дерматит (зуд, сухость, покраснение или шелушение кожи, выпадение волос), токсическая эритема, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, узелковая эритема, коре- и скарлатиноподобная реакции.

**Со стороны нервной системы и органов чувств:** нарушения психики, в т.ч. изменение настроения, периферический неврит (ощущение онемения, покалывания, жжения, боль или слабость в руках и ногах), нейротоксичность (головная боль, бессонница, нервозность).

**Аллергические реакции:** кожная сыпь, «сульфононовый синдром» (повышение температуры тела, недомогание, эксфолиативный дерматит, желтуха, лимфаденопатия, метгемоглобинемия, анемия), обычно развивается после 6–8 нед терапии.

**Со стороны органов ЖКТ:** поражение печени (желтушность склер или кожи), анорексия, тошнота, рвота.

### **Взаимодействие**

Несовместим с барбитуратами.

Рифампицин снижает уровень дапсона в 7–10 раз за счет стимуляции активности микросомальных ферментов печени (при одновременном применении для лечения лепры корректировка дозы дапсона не требуется, т.к. его концентрация остается выше МПК).

Диданозин уменьшает всасывание, т.к. назначается с буфером, нейтрализующим кислотность желудочного сока.

Препараты, вызывающие гемолиз (антагонисты фолиевой кислоты, в т.ч. пириметамин), усиливают риск токсических побочных эффектов. Триметоприм увеличивает концентрацию (взаимно).

Препараты, вызывающие патологическое изменение картины крови, усиливают миелотоксическое действие.

Аминобензоаты (ПАБК) снижают бактериостатический эффект в отношении микобактерий лепры.

### **Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, повышенная возбудимость, депрессия, судороги, метгемоглобинемия, сильный цианоз.

**Лечение:** промывание желудка, назначение активированного угля (30 г) одновременно со слабительным средством каждые 6 ч в течение не менее 48–72 ч (повторные дозы активированного угля снижают  $T_{1/2}$  дапсона и моноацетилдапсона примерно на 50% до 12,7 ч).

В экстренных случаях — медленное в/в введение метиленового синего (0,05% раствор в 0,9% раствора натрия хлорида с начальной скоростью

0,1 мг/кг/ч) в дозе 1–2 мг/кг (не следует назначать больным с выраженным дефицитом глюкозо–6-фосфатдегидрогеназы); повторное введение метиленового синего возможно при реаккумуляции метгемоглобина; в некритических ситуациях при необходимости метиленовый синий назначают внутрь, в дозе 3–5 мг/кг каждые 4–6 ч.

### **Способ применения и дозы**

**Внутрь.**

При лепре (в комбинации с одним или несколькими другими противолепрозными средствами для снижения вторичной резистентности к дапсону) назначают циклами по 4–5 нед с однодневным перерывом каждые 6 дней. В течение цикла первые 2 нед — по 50 мг 2 раза в сутки, в следующие 3 нед — по 100 мг 2 раза в сутки. Затем следует перерыв 2 нед, после чего проводят второй цикл по той же схеме. Курс лечения — 4 цикла. После четвертого цикла — перерыв на 1–1,5 мес. Лечение проводят длительно, в течение 6 мес–3 лет или дольше при недифференцированной и туберкулоидной лепре, 2–10 лет при пограничной (диморфной) лепре, от 2 лет до конца жизни в случае лепроматозной лепры.

Детям — 1,4 мг/кг 1 раз в сутки.

При герпетиформном дерматите Дюринга — по 50–100 мг 2 раза в сутки циклами по 5–6 дней с перерывом на 1 день, курс — 3–5 циклов и более. Максимальная суточная доза — до 300 мг. После исчезновения клинических проявлений заболевания — в поддерживающей дозе — 50 мг через день или 1–2 раза в неделю.

Детям — в начальной дозе 2 мг/кг/сут, при необходимости дозу увеличивают, затем как можно скорее уменьшают до наименьшей эффективной поддерживающей дозы.

### **Меры предосторожности**

Лечение проводят при постоянном наблюдении за больным, которое включает:

- определение активности АЛТ и АСТ в крови (до и периодически во время лечения, при появлении признаков прогрессирующего поражения печени лечение прекращают),
- определение уровня азота мочевины и креатинина в крови (периодически во время лечения больных с нарушенной функцией почек, возможно уменьшение дозы или отмена препарата при развитии анурии);
- проведение клинического анализа крови, включающего определение числа тромбоцитов и ретикулоцитов (до лечения, ежемесячно в течение 1–3 мес и далее каждые полгода; при значительном уменьшении числа лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита или повышении числа ретикулоцитов необходима отмена препарата и тщательное наблюдение за больным);
- определение активности глюкозо–6-фосфатдегидрогеназы (до лечения у больных высокого риска) и метгемоглобина в крови (необходимо у

больных с цианозом, головокружением, утомляемостью, головной болью или одышкой).

У больных ВИЧ-инфекцией в течение первых 2–3 нед терапии клинические анализы крови следует проводить каждые 2–3 дня.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы необходима особая осторожность, в связи с вероятностью усиления гемолитических эффектов (может потребоваться корректировка доз). При увеличении уровня метгемоглобина на 20% препарат отменяют, на 30% (в сочетании с наличием клинических симптомов) — рассматривают целесообразность применения метиленового синего.

Больные лепрой должны соблюдать режим и схему применения в течение всего курса лечения (препарат принимают в одно и то же время). При пропуске приема очередной дозы необходимо как можно скорее принять препарат, но не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы и не удваивать дозу.

Соблюдение диеты, не содержащей клейковины (глютен), в течение 6 мес при лечении герпетиформного дерматита может позволить уменьшить дозу примерно на 50% или отменить препарат.

При применении дапсона для лечения лепры в виде монотерапии может развиваться устойчивость бактерий, поэтому рекомендуется одновременное назначение рифампицина или этионамида. При возникновении тяжелых «возвратных» реакций (типа 1) или неврита во время лечения лепры назначают кортикостероиды (в больших дозах). При развитии новых или токсических кожных реакций препарат отменяют. Реактивные состояния, связанные с самой лепрой, не требуют прекращения терапии. Если в течение 2–3 мес (лепра) или нескольких дней (герпетиформный дерматит) лечения состояние не улучшается, следует проконсультироваться с врачом.

При лечении герпетиформного дерматита аминobenzoаты не влияют на действие дапсона.