



**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ  
ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С  
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ И  
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ПОБОЧНЫМИ  
РЕАКЦИЯМИ**

***Жукова Елена Михайловна***

**г. Новосибирск, 24 июня 2022 г.**



# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Влияют на исходы лечения

Влияют на прогноз заболевания

Могут привести к смертельному исходу (поражение печени, почек, сердца)

Могут привести к инвалидизации пациента (поражение органа слуха и др.)

**Проблема, которой нельзя пренебречь**

# Частота НР на препараты I и II ряда

101 статья с 1990 г. по 2019 г., включая 4 систематических обзора (на английском языке)

Препараты первого ряда – от 8 до 85%

Препараты второго ряда – от 69 до 96 %

# Общий подход к устранению проблемы





### Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Перед началом химиотерапии проводят:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический;
- исследование уровня **мочевой кислоты** в крови;
- исследование уровня тиреотропного гормона (**ТТГ**) в крови перед назначением тиюреидоиминометилпиридиния **перхлората**
- исследование уровня **калия** крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ;
- исследование уровня **альбумина** в крови перед назначением **деламаида**;
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ)
- осмотр **офтальмологом** перед назначением этамбутола, линезолида
- осмотр **оториноларингологом** и аудиограмма перед назначением канамицина, амикацина, капреомицина
- осмотр **неврологом** перед назначением линезолида.

# Туберкулез у взрослых



## Клинические рекомендации

### Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

**Во время химиотерапии проводятся клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг**

общий анализ крови, общий анализ,

мочи - в ИФ не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;

анализ крови биохимический - в ИФ лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения—1 раз в 3 месяца;

исследование уровня **мочевой кислоты** в крови – ежемесячно при назначении **пиразинамида**;

исследование уровня тиреотропного гормона (**ТТГ**) в крови при назначении **тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората\*\*** каждые 2 месяца;

исследование уровня **калия** крови при назначении режима химиотерапии **МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ** ежемесячно;

исследование уровня **альбумина** в крови перед назначением деламанида  
**аудиограмма** ежемесячно; регистрация **ЭКГ** ежемесячно

# Лекарственные поражения печени

повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстанции неинфекционного происхождения, развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема

*Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации; РНМОТ, 2019 год*

2-10% госпитализированных пациентов (2,7% в РФ)

1: 10 000 – 1: 100 000 пациентов, принимающих лекарства в терапевтических дозах

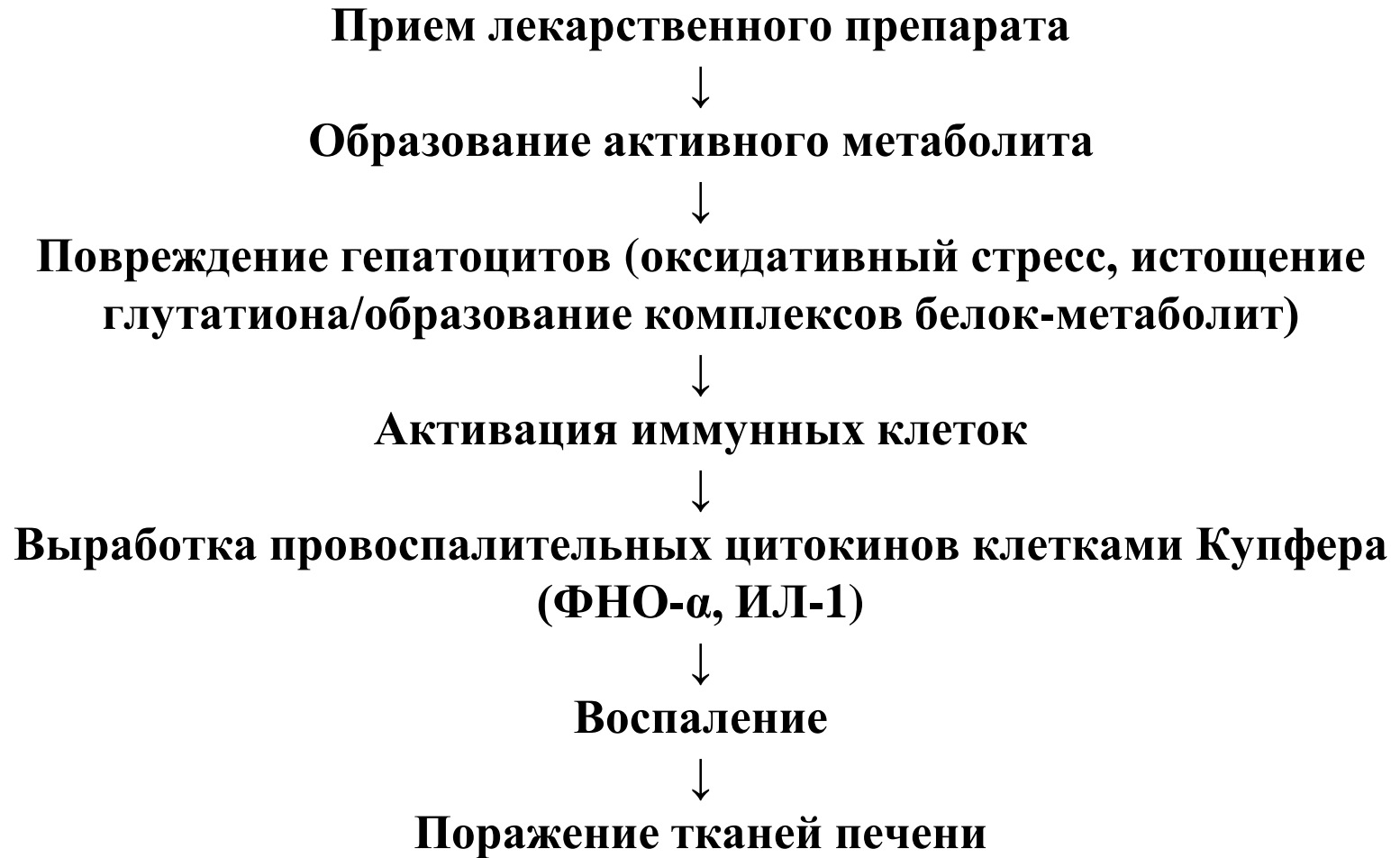
Более 1000 препаратов, способных вызвать лекарственное поражение печени

Самые частые причины (в мире) – амоксициллина клавуланат, **изониазид**, НПВП

Важная причина острой печеночной недостаточности

Не имеют характерной клинической картины

# Патогенез ЛПП





# Факторы риска

**Z H R Pto PAS Amx/Clv Az Bdq Lzd Mfx Lfx Cs E Am Km Cm**

- Потенциальная гепатотоксичность препарата
- Доза лекарственного средства
- Длительность приема препарата
- Путь введения медикамента
- Полипрагмазия
- Нерациональные сочетания лекарственных средств
  
- Генетическая предрасположенность
- Пол и возраст
- Исходная патология печени
- Фоновые заболевания почек, сердечно-сосудистой системы
- Несбалансированное питание

## Клиническая картина

- Бессимптомное повышение АЛТ и/или АСТ
- Гепатомегалия
- Болезненность при пальпации печени
- «Печеночные знаки»
- Кожный зуд
- Желтуха
- Тошнота
- Абдоминальный дискомфорт
- Снижение аппетита
- Слабость
- Симптомы печеночной недостаточности

# Клиническое наблюдение

## ЖАЛОБЫ

- ◆ **КАШЕЛЬ С МОКРОТОЙ СЛИЗИСТО-ГНОЙНОГО ХАРАКТЕРА**
- ◆ **ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ДО 38,5°**
- ◆ **ОДЫШКА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**
- ◆ **СЛАБОСТЬ**
- ◆ **Снижение аппетита**
- ◆ **ГОРЕЧЬ ВО РТУ**
- ◆ **ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ПОДЪЕМ АД**

Возраст 69 лет

**РОСТ 178 см, ВЕС 75 кг**

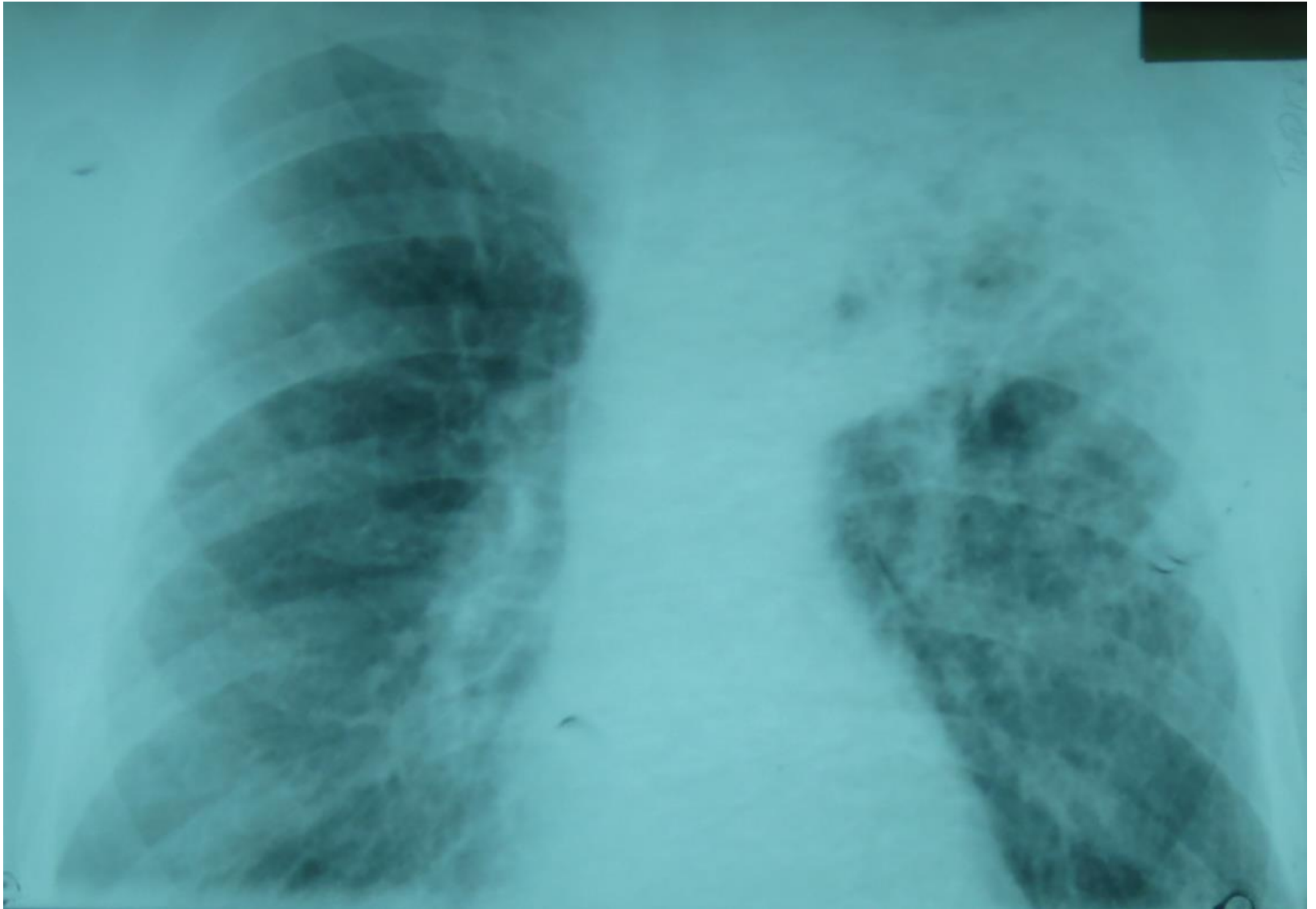
## **АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ НА:**

● ***ХОБЛ. ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ. ПНЕВМОСКЛЕРОЗ.  
БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. ДН- I ст.***

● ***ГБ-II ст. ИБС. КАРДИОСКЛЕРОЗ. НК- I ст.***

● ***ХВГС***

# РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ



# **ДИАГНОЗ при направлении на госпитализацию:**

**КАЗЕОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ ВЕРХНЕЙ ДОЛИ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО В ФАЗЕ РАСПАДА И ОБСЕМЕНЕНИЯ. МБТ (+) МЛУ (HRS)**

● Противотуберкулезная терапия:

● бедаквилин, (0,4 г первые 2 недели, в последующем 0,2 г 3 раза в нед.),

● линезолид 0,6 г

● моксифлоксацин 0,6 г

● пиразинамид 1,5 г

● циклосерин 0,75 г

● ПАСК 9,0 г



## Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций (гепатит)

**Больным с хронической патологией печени не следует**

**назначать пиразинамид**

**PAS Pto Bq** - избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени,

**Трр** - избегать назначения пациентам с нарушением функции печени,

**Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита**

после 1,5 месяцев приема препаратов в  
ПТД:

ЖЕЛТУХА

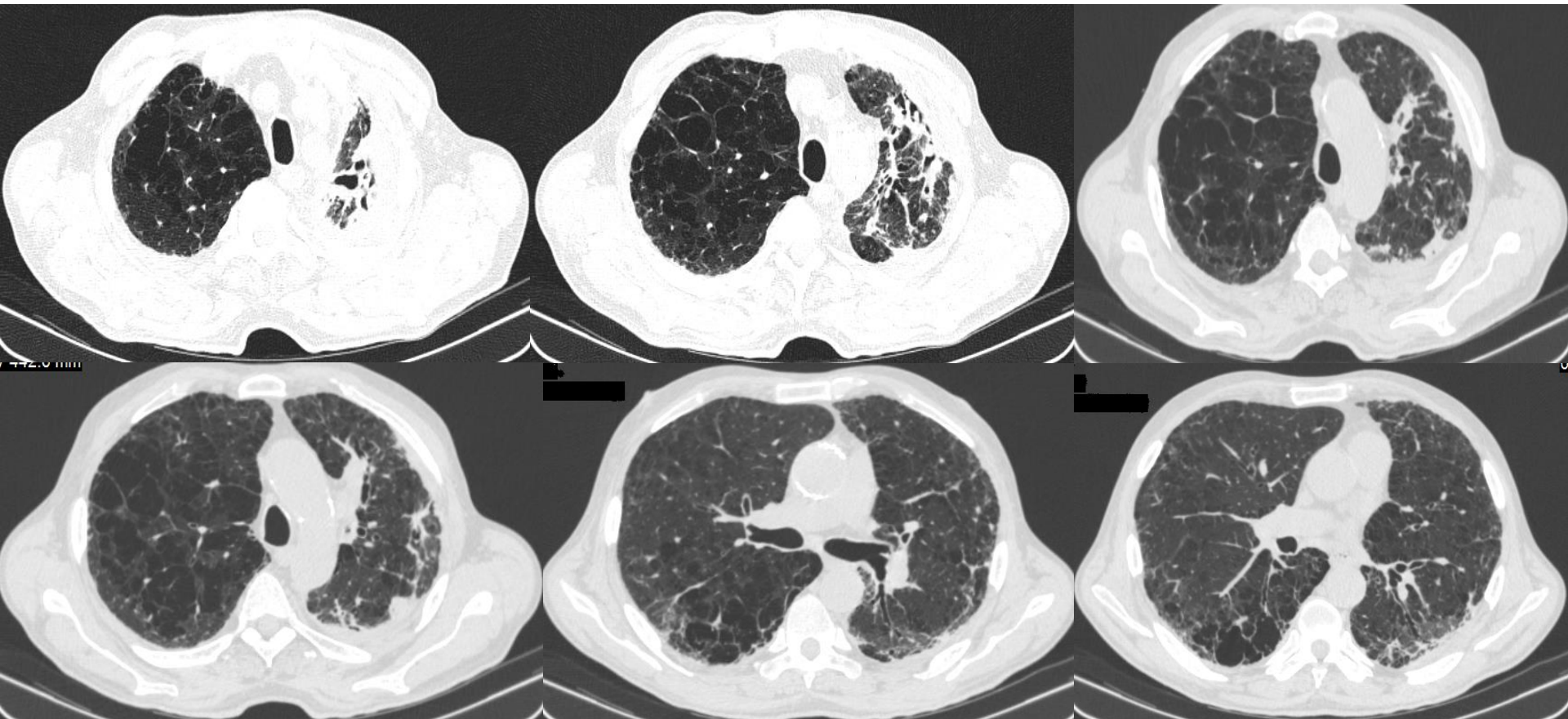
✓ ОТЕКИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

✓ СЛАБОСТЬ

✓ ПОТЕРЯ АППЕТИТА



# РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ РКТ ОГК

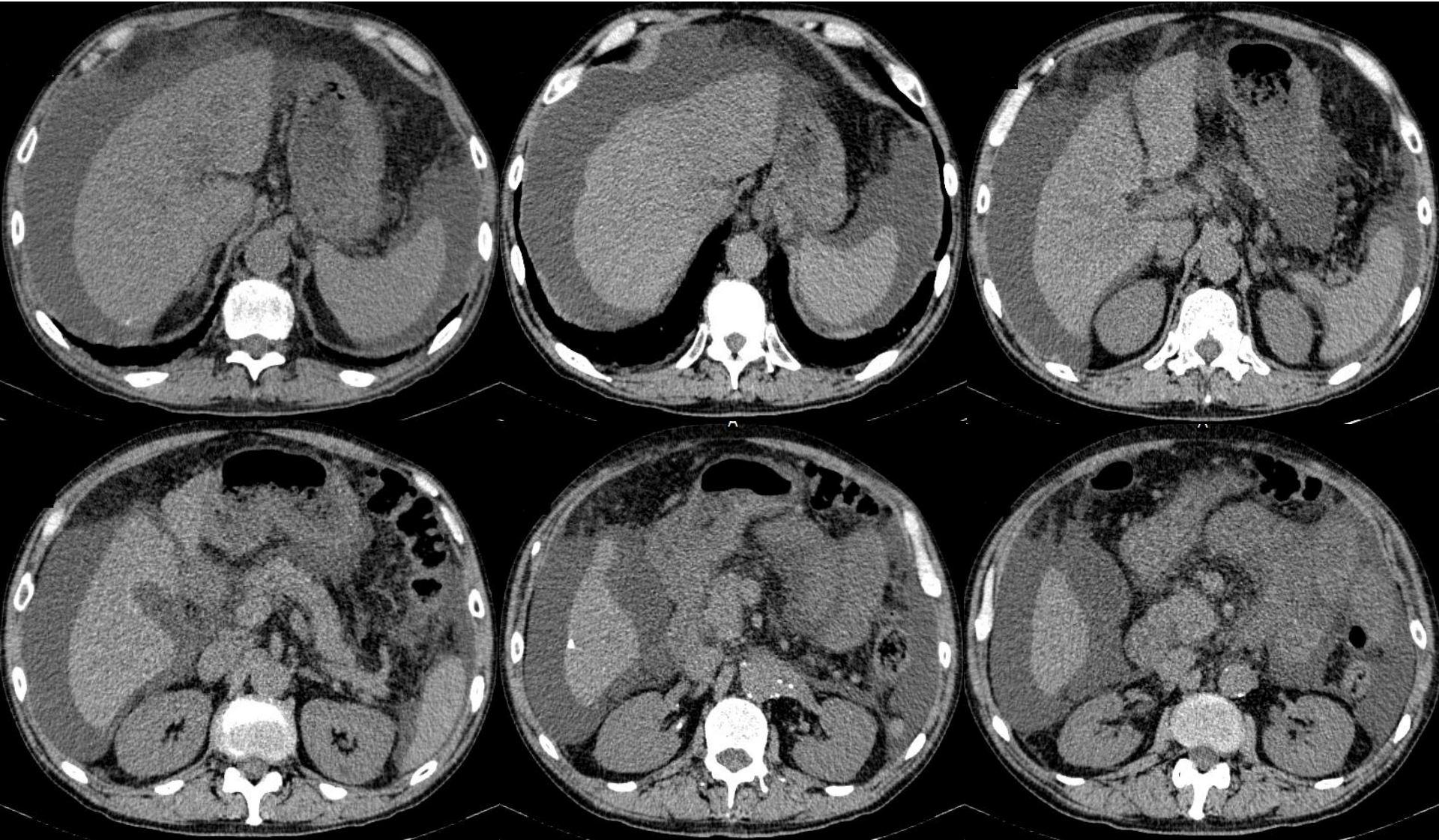


## **РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

**УЗИ ОБП – УЗИ КАРТИНА ГЕПАТОМЕГАЛИИ, ДИФФУЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОБЪЕМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (ПОЛИП ?), КАЛЬЦИНАТОВ СЕЛЕЗЕНКИ. СВОБОДНАЯ ЖИДКОСТЬ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, БОЛЕЕ 1500 мл.**

**РКТ ОБП - БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ЖИДКОСТИ В ПОЛОСТИ БРЮШИНЫ. НЕ ВИДНО ЧЕТКО ВОРОТНОЙ ВЕНЫ. УВЕЛИЧЕНЫ ГОЛОВКА И ТЕЛО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

# РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ РКТ ОБП



# РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ – Нв – 127 г/л, Эр. –  $4,29 \times 10^{12}$  /л, Л –  $14,5 \times 10^9$  /л, Лимф. – 13%, М – 6%, СОЭ – 13 мм/ч(в), Тромб. -  $101 \times 10^9$ /л

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ– РН 5,0, у.в.1025, Л-25 в п/з, БИЛИР. – **50** УМОЛ/Л, БЕЛОК – 3,0 Г/Л

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ– Общ. билир. - **430** мкмоль/л, прям. билир. – **210** мкмоль/л, Тимол. пр. - 10,8, АЛТ — **385**, АСТ — **625**, Общ. белок — 65 г/л, мочевины — 3,0, креатинин — 60 мкмоль/л,  $K^+$ -2,4,  $Na^+$ -143, ЩФ 80Ед/л

КОАГУЛОГРАММА: СОСТОЯНИЕ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ

ПРОБА РЕБЕРГА: КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ — 116 (90-150) мл/мин, РЕАБСОРБЦИЯ ВОДЫ В КАНАЛЬЦАХ — 99,5%,

# Гепатотоксические эффекты препаратов

- определяются дозой;
- негативный эффект обычно предсказуем;
- имеется возможность профилактики ЛПП
- Значение  $R = \text{АЛТ} / \text{ВГН}$  или  $\text{ЩФ} / \text{ВГН}$

Тип поражения	R АЛТ	R ЩФ	АЛТ/ЩФ	билирубин	ГГТП	другие показатели
Гепатоцеллюлярный (цитолитический)	> 2	норма	Высокое (>5)			↑ ЛДГ ↑ сыворот. Fe ↑ ферритина
холестатический	< 2	> 2	Низкое (<2)	↑ преимущ. прямой фракции	↑	↑ холестерина ↑ желчных кислот
смешанный	> 2	> 2	2-5	↑ преимущ. прямой фракции	↑	↑ холестерина

# Тяжесть лекарственного поражения печени

## АЛТ + БИЛИРУБИН + СИМПТОМЫ + МНО

### WHO Drug Adverse Reaction Terminology

Степень 1 (легкая)

**АЛТ < 2,5 N**

Степень 2 (средней  
тяжести)

**АЛТ 2,5 – 5 N**

Степень 3 (тяжелая)

**АЛТ 5-10 N**

Степень 4 (крайне  
тяжелая)

**АЛТ > 10 N**

### Клинические рекомендации РНМОТ 2019 г.

категория	степень	определение
1	легкая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина <42 мкмоль/л и МНО <1,5
2	умеренная	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и МНО >1,5
3	умеренно тяжелая	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП)
4	тяжелая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и есть одно из следующего: - печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); - отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких)
5	фатальная или	Смерть или трансплантация печени

# Лечение



- ☑ Отмена препарата (-ов)
- ☑ Базисная терапия (режим, диета, дезинтоксикация, сорбенты, спазмолитики, ферменты, ...)
- ☑ ГКС (иммуноаллергический синдром, АЛТ/АСТ > 10 N )
- ☑ Экстракорпоральные методы лечения по показаниям
- ☑ Назначение гепатотропных препаратов
- ☑ Лечение синдрома Острой печеночной недостаточности

# Туберкулез у взрослых



## Клинические рекомендации

### Коррекция неблагоприятных побочных реакций Гепатит

**1. При повышении уровня трансаминаз  $\geq 3N$  в сочетании с повышением общего билирубина  $\geq 2N$  и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз  $\geq 5N$  прекратить химиотерапию до разрешения гепатита.**

**Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения;**



# Туберкулез у взрослых



## Клинические рекомендации

### Коррекция неблагоприятных побочных реакций Гепатит (Z H Eto Pto PAS Tpp)

2. Исключить другие вероятные причины гепатита;
3. Базисная терапия (дезинтоксикационная, симптоматическая), гепатопротекторы с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача-гастроэнтеролога (гепатолога);
4. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикостероидов, применения эфферентных методов;

# Плазмаферез

## Показания :

- лекарственное поражение печени, сопровождающееся выраженными проявлениями иммуноаллергического синдрома;
- выраженные синдромы цитолиза и холестаза;
- угроза развития или развитие острой печеночной недостаточности;
- резистентность к проводимому интенсивному медикаментозному и инфузионно-трансфузионному лечению



# Принципы выбора гепатопротектора

- Эффективность
- Безопасность
- Риск лекарственных взаимодействий
- Сопутствующая патология

алкогольная болезнь, астения, депрессия – адеметионин,  
гепатит С – фосфоглив, ЭФЛ,  
сепсис, интоксикация – ремаксол,  
холестатическое заболевание, АИГ, билиарный сладж -  
УДХК

- **Изменения печеночных тестов на старте терапии:**

**цитоллиз** – адеметионин, ремаксол, силимарин, ЭФЛ

**холестаза** – адеметионин, УДХК

# ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

ПОКАЗАТЕЛЬ/ ИНТЕРВАЛ	При поступлении	ЧЕРЕЗ 1 МЕС.	ЧЕРЕЗ 2 МЕС.	ЧЕРЕЗ 3 МЕС.
БИЛИРУБИН ОБЩИЙ	430	48	37	18
БИЛИРУБИН ПРЯМОЙ	210	6,5	3,5	1,8
АЛТ	385	14	6	6
АСТ	625	63	39	26
Общ. белок	65	59	69	67
ОТЕКИ	++	++	+	-
АСЦИТ	+++	++	+	-



### Коррекция неблагоприятных побочных реакций Гепатит (Z H Eto Pto PAS Tpp)

5. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности;
6. После снижения уровня трансаминаз менее 2 N возобновить прием противотуберкулезных препаратов кроме пиразинамида\*\* (по одному, начиная с наименее гепатотоксичных), под контролем лабораторных показателей функции печени

При невозможности прерывания химиотерапии по жизненным показаниям рассмотреть назначение альтернативного режима из препаратов с наименьшим риском гепатотоксичности независимо от уровня трансаминаз

# Режимы химиотерапии у больных туберкулезом с патологией печени

➤ Child  $\leq 7$ , MELD  $<18$  – режим без пиразинамида / 2 потенциально гепатотоксичных препарата

Lzd Bq Fq Cs Pto PAS [Mp Clv]

➤ Child = 8-10, MELD =18-25 – режим может включать только 1 гепатотоксичный препарат

Lzd Bq Fq Cs Am Pto

➤ Child  $\geq 11$ , MELD  $>18$  – режим вообще не должен включать гепатотоксичные препараты

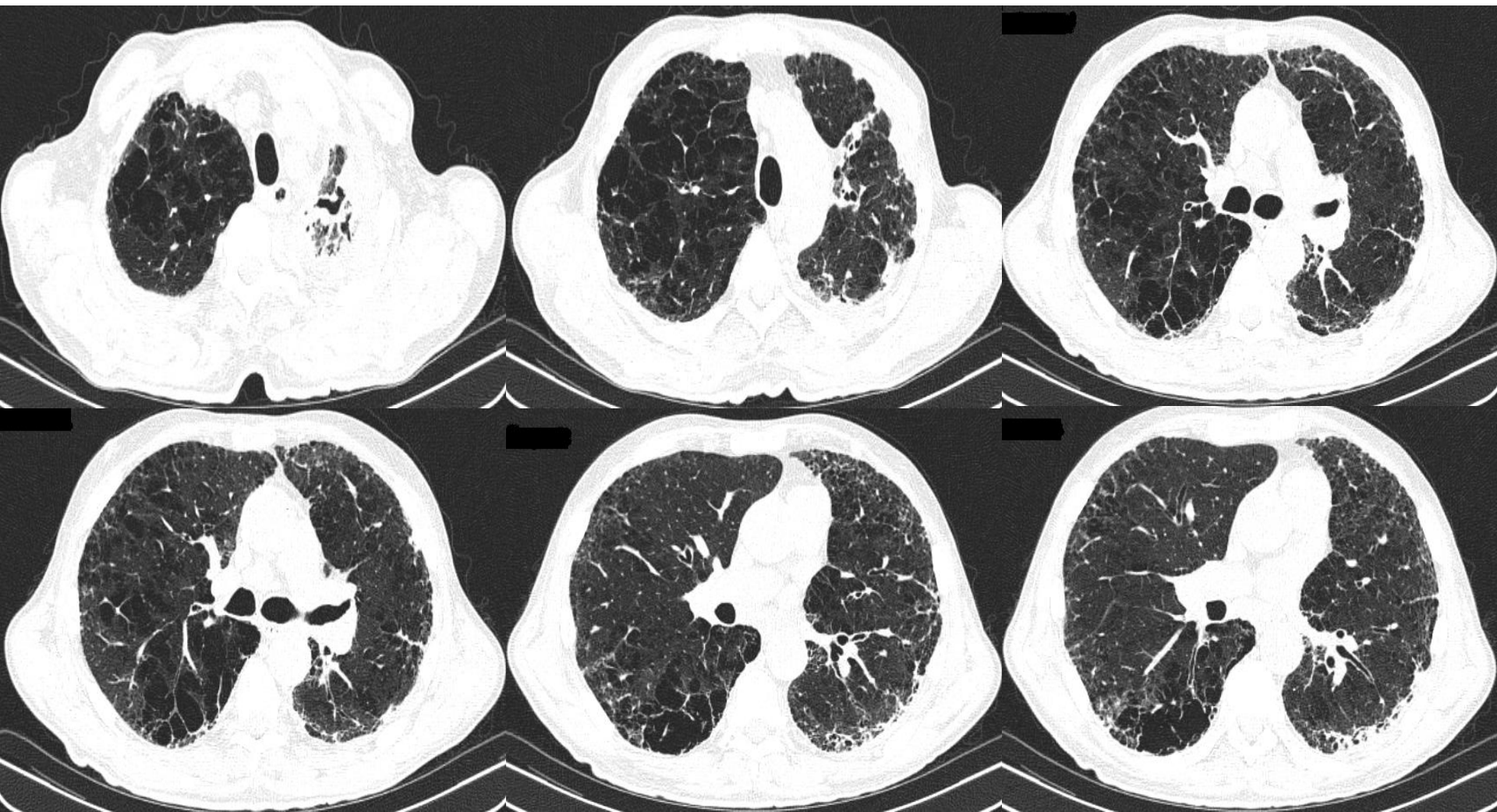
Lzd Fq Cs Am E

# РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

## Обз. РГ ОГК



# РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ РКТ ОГК





## **Международные и отечественные рекомендации Ведение больных с сочетанием СД и МЛУ ТБ**

**Пациенты должны следовать принципам лечения СД, включая соблюдения диеты, мониторинг симптомов гипо- и гипергликемии, профилактику диабетической стопы**

**Больные СД обычно имеют фоновую хроническую диабетическую нефропатию, что повышает риск нефротоксичности инъекционных препаратов**



### Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций (нефротоксичность) S Am Km Cm

1. Определить клиренс креатинина (расчетные методы, проба Реберга,) и уровень электролитов. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов;
2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений;
3. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия, или возобновление терапии (с заменой аминогликозида на капреомицин\*\* при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) в интермиттирующем режиме (2-3 раза в неделю в дозе 12-15 мг/кг) после восстановления/стабилизации функции почек
4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина;
5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу

## Конверсия культуры у пациентов, получавших бедаквилин и/или деламамид.

**Проспективное многострановое исследование (EndTB ([NCT02754765](#) ))**  
1109 пациентов начали лечение несколькими препаратами, включая бедаквилин (63%), деламамид (27%) или оба препарата (10%).

### Результаты:

- у 939 (85%) наблюдалась конверсия культуры в течение 6 месяцев

**Зависит ли эффект терапии (включение в схемы бедаквилина/деламамида) МЛУ ТБ при наличии сахарного диабета от гликемического контроля? (n=1086)**

	Скорректированное отношение шансов для отсутствия конверсии культуры [отношение (95% ДИ) ]	P - значение
Отсутствие сахарного диабета (n=905)		
Сахарный диабет, контролируемый (n=62)	1,00 (0,44–2,27)	0,99
Сахарный диабет, неконтролируемый (n=83)	0,75 (0,34–1,6)	0,47

- **гепатит С, сахарный диабет или непереносимость глюкозы, а также исходная резистентность к инсулину не влияли на конверсию мокроты у пациентов, получавших бедаквилин и/или деламамид**

# Новые препараты в терапии МЛУ ТБ у больных сахарным диабетом (СД): клинические и фармакологические аспекты

СД может влиять на фармакокинетику различных препаратов, в том числе применяемых для лечения туберкулеза:

На всасывание (из-за изменения кровотока в подкожно-жировой клетчатке, мышечного кровотока и опорожнения желудка),

На распределение (из-за неферментативного гликирования альбумина),

На биотрансформацию (из-за ферментативно-транспортной регуляции, вовлеченной в этот процесс)

На выведение лекарств (из-за нефропатии)

## Новые препараты

### (деламанид/бедаквилин)

- имеют один и тот же метаболический путь с некоторыми противодиабетическими препаратами
- в условиях инфекции и воспаления изменения экспрессии и/или активности CYP450 в печени и эпителиальных клетках тонкой кишки могут модулировать фармакокинетику препарата

# Преимущества и недостатки применения аналогов инсулина и метформина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получавших бедаквилин/деламаанид

Клиническое воздействие	Метформин	Аналоги инсулина
Преимущества	<p>Нет взаимодействия на уровне ABCB1, CYP3A4 или сайта связывания белка.</p> <p>Противовоспалительные свойства</p> <p>Отсутствие риска удлинения интервала QT</p>	<p>Нет взаимодействия на уровне транспортера или CYP3A4.</p> <p>Возможное взаимодействие в месте связывания белка (детемир, деглудек)</p> <p>Противовоспалительные, сосудорасширяющие и антиоксидантные свойства</p> <p>Отсутствие риска удлинения интервала QT</p> <p>Более предсказуемый гипогликемический эффект при тяжелой инфекции по сравнению с метформином</p> <p>Разрешен при почечной и печеночной недостаточности</p>
Недостатки	<p>Повышенная желудочно-кишечная токсичность</p> <p>Непредсказуемый гипогликемический эффект при тяжелых инфекциях</p> <p>Не допускается при почечной или печеночной недостаточности</p>	<p>Возможно повышенный риск эпизодов гипертензии и повреждения мышц (гларгин)</p>

# Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом

## ➤ **Важно:**

**наличие заболеваний ССС выявить до начала ПТТ,**

**лечение сопутствующих заболеваний ССС по схемам кардиолога/терапевта**

**контроль АД, пульса, ЭКГ, калия крови, клиренса креатинина**



# Кардиотоксичность

- механизм кардиотоксичности проявляется в виде увеличения электрокардиографического интервала QT и происходит за счет блока калиевых каналов
- увеличенный QT интервал свидетельствует об аритмии «по типу пируэт» и считается фактором риска внезапной смерти вследствие возможного развития фатальных желудочковых аритмий

*Интервал QT* - временной отрезок ЭКГ от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, электрическую систолу желудочков сердца





## Кардиологическая безопасность современных режимов химиотерапии: мета-анализ

Проанализировано  
364 статьи

Полнотекстовые статьи, с наличием  
данных, доступных для анализа - 23

3,5% (44/1266) пациентов прекратили прием бедаквилина из-за НЯ,  
при этом:

- ❑ прекратили прием бедаквилина из-за удлинения интервала QTc – 0,6% (8/1266), из них двум возобновлена терапия бедаквилином после разрешения острого эпизода (один пациент – нормализация QTc после приема верапамила, второй пациент спонтанная нормализация QTc)
- ❑ QTc более 500 мс был зарегистрирован у 3,2% пациентов (42).

**Анализ собранной информации показал, что современные режимы относительно хорошо переносятся**



# Кардиотоксичность. Факторы риска для желудочковых тахиаритмий при применении препаратов, удлиняющих интервал QT

- Женский пол
- Пожилой возраст
- Недавнее купирование мерцательной аритмии
- Одновременное использование более одного препарата, который может продлить интервал QT
- Нарушение электролита (гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия)
- Использование диуретиков
- Печеночная и почечная дисфункция
- Брадикардия
- Оккультный врожденный синдром длинного QT (LQTS) или молчащие мутации в генах LQTS
- Ионно-канальный полиморфизм
- Основные заболевания сердца, такие как сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка и инфаркт миокарда
- Базовое удлинение QT

# Список некоторых лекарств, которые могут вызывать пролонгацию QT\*\*



## Сердечные препараты

- Антиаритмические препараты
- Класс Ia (хинидин, прокаинамид, дисопромид)
- Класс III (дофетилид, ибутилид, соталол)

## «Несердечные» лекарства

- Антипсихотические и антидепрессанты
  - Нейролептик (Галоперидол, Дроперидол, Тиоридазин, Аминазин)
  - Антидепрессанты (Амитриптилин, Дезипрамин, Имипрамин, Мапротилин, Доксепин, Флуоксетин)
- Антибиотики
  - Фторхинолоны (Спарфлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин)
  - ФТОРХИНОЛОНЫ (ФХ) дозозависимо удлиняют интервал QT\*
  - Макролид (эритромицин, кларитромицин)
- Противомаларийные средства (хинин, галофантрин)
- Антипротозойный (пентамидин)
- Противогрибковое (азольная группа)

\*Somasundaram, 2013 - An overview of fluoroquinolones. Annual review & research in biology, 2013; 3(3): 296-313

\*\*Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf. 2012 Oct;3(5):241-53. doi: 10.1177/2042098612454283. Review. PubMed PMID: 25083239; PubMed Central PMCID: PMC4110870.

# Туберкулез у взрослых

## ДЕЛАМАНИД



## Клинические рекомендации

**НР:** Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT

**Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациента:** Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний

**Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов:** ЭКГ (интервал QTс) ежемесячно Контроль уровня альбумина, калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTс, нарушениях реполяризации на ЭКГ

**Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции:** Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTс на ЭКГ

# Туберкулез у взрослых



## Клинические рекомендации

### БЕДАКВИЛИН

**НР:** Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT

**Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациента:** Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний

**Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов:** ЭКГ (интервал QTc) через 2, 4, 8, 12, 24 недели (еженедельно при удлинении QTc > 450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии бедаквилином\*\*). Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении)

**Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции:** Коррекция уровня электролитов.

Избегать одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc, у пациентов старше 65 лет, с аритмией и обмороками в анамнезе, тяжелой ИБС, удлинением интервала QTc, сердечной недостаточностью, гипокалиемией, гипотиреозом



# Цель исследования - оценить влияние современных режимов химиотерапии на длительность интервала QT на ЭКГ у коморбидных больных ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя

Дизайн исследования:  
одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное  
когортное.

База: терапевтическое отделение ФГБУ «ННИИТ».

## Критерии включения:

- возраст от 18 до 60 лет;
- активный впервые выявленный туберкулез легких либо рецидив заболевания;
- доказанная МЛУ
- либо ШЛУ микобактерий туберкулеза.

## Критерии исключения:

ВИЧ-инфекция;  
сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной противотуберкулезной терапии;  
беременность и кормление грудью.

# Характеристика больных, включенных в исследование

- ✓ 87 пациентов
  
- ✓ Мужчин 47; 54%
- ✓ Средний возраст 32,1 ± 1,09 г.
- ✓ Впервые выявленные - 47; 54%
- ✓ Сопутствующие заболевания - 78; 89,7%
  - ✓ Два и более - 45; 51,7%
    - ✓ ХОБЛ - 37; 42,6%
  
    - ЖКТ - 20; 23%
    - Гепатиты - 14; 16,1%

# Характеристика патологического процесса, у пациентов включенных в исследование

<b>Спектр ЛУ</b>	МЛУ МБТ 87; 100% из них ШЛУ МБТ у 43; 49,4%
<b>Клиническая форма</b>	Инфильтративная - у 44; 50,6%; фиброзно-кавернозная – у 26; 29,9%
<b>Распространенность процесса</b>	Патологический процесс был распространенным (более 3 сегментов) у 56; 73,6% пациентов;
<b>Наличие распада</b>	Наличие распада у 80; 92%
<b>Химиотерапия</b>	бедаквилин, линезолид, фторхинолон (в основном левофлоксацин), капреомицин и циклосерин



# Мониторинг кардиотоксичности химиотерапии

## **стандартная ЭКГ покоя:**

до включения в химиотерапию бедаквилина,  
затем каждые четыре недели

*временные точки: в конце 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й, 24-й недели лечения, по завершении курса бедаквилина*

**определяли скорректированный интервала QTc, который вычисляли при RR менее 1000 мс по формуле Базетта, при RR более 1000 – по формуле Фредерика,**

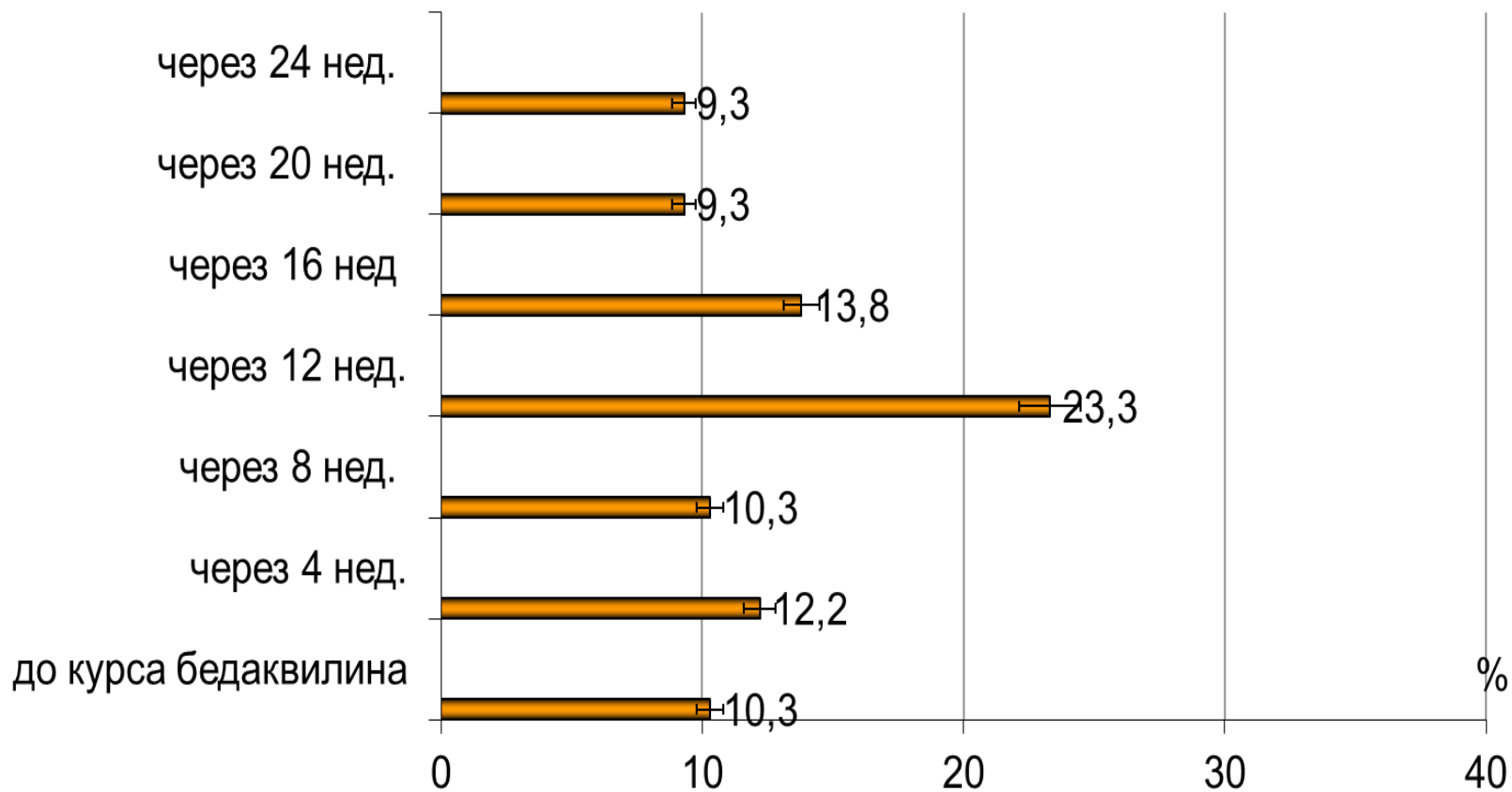
**определяли уровень калия в крови**







## Доля пациентов с увеличенным интервалом QTc в разные сроки наблюдения



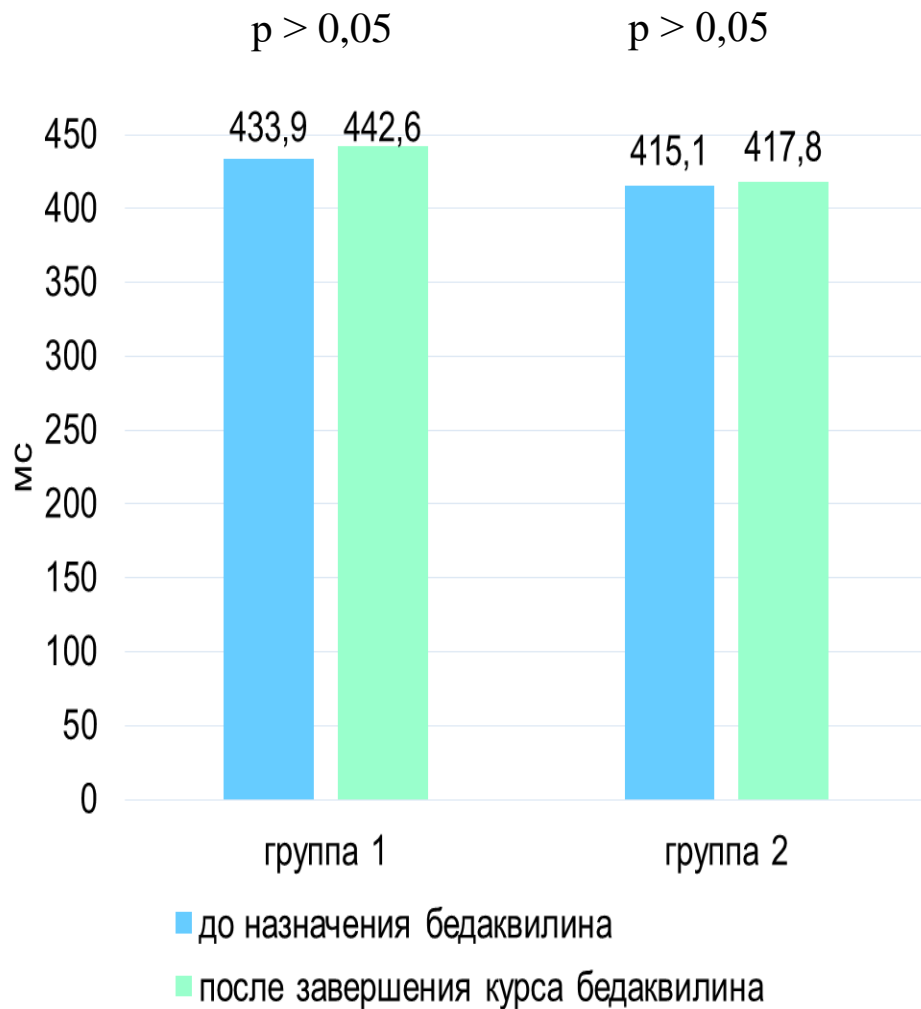
# Результаты исследования

**Среди пациентов, у которых установлено повышение интервала QTc в диапазоне 450-480 мс:**

- преобладали женщины (66,7%),
  - больше пациентов с сопутствующей ХОБЛ (62,5%),
  - больше анамнестических указаний на сопутствующие заболевания ССС/на наследственность (41,7%),
- 
- клинические проявления (боли или дискомфорт в области сердца, сердцебиение) отмечались лишь у 4,5% пациентов,
  - отсутствовали ЭКГ-признаки желудочковых аритмий,
  - наибольшие значения интервала QTc зарегистрировали в конце 8, 12 недели
    - изменения на ЭКГ носили обратимый характер (интервал QTc достиг исходных величин у 90,7% пациентов)



# Средняя длительность интервала QTс у пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом в процессе химиотерапии, мс



- У 54,2% пациентов 1 группы длительность QTс вернулась к нормальным значениям в течение 4-8 недель
- У 33,3% пациентов 1 группы увеличение длительности интервала QTс более 450 мс носило стойкий характер, оно сохранялось преимущественно в течение 12 недель
- Удлинения интервала QTс более 500 мс у пациентов 1 группы не зарегистрировано ни в одном случае. Наибольшее значение длительности интервала QTс среди наблюдаемых пациентов – 498 мс.

---

Современные схемы химиотерапии включают несколько противотуберкулезных препаратов, потенциально способных привести к увеличению длительности интервала QT

В процессе проведения химиотерапии у 26% пациентов к концу 12 нед. зарегистрировали бессимптомное удлинение интервала QTc в диапазоне 450 мс-480 мс.

~~Изменения носили обратимый характер~~

---

Необходим мониторинг не только интервала QTc, но и клинических, ЭКГ признаков ишемии миокарда, что позволит своевременно предотвратить серьезные кардиоваскулярные осложнения

В особом внимании, мониторинге нуждаются пациенты из групп риска: женщины, лица с коморбидной патологией

---

# Клинический пример необходимости мониторинга ЭКГ

✓ Диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада.

МБТ(+).ШЛУ.

✓ ЭКГ до назначения Бедаквилина:

предсердная тахикардия, ЧСС 100 ударов 1 мин.

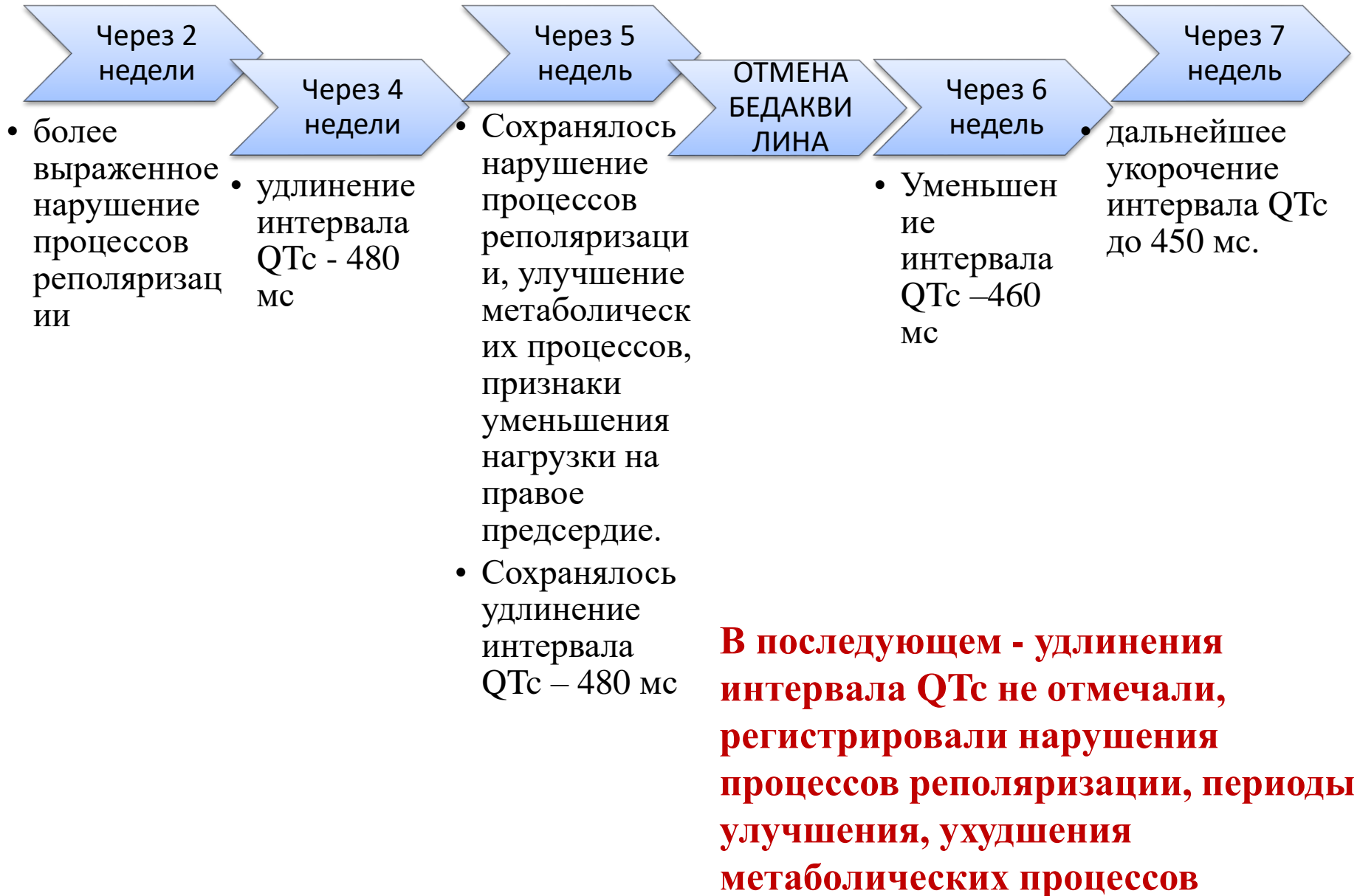
Нарушение процессов реполяризации в передне-перегородочной области левого желудочка. Неполная блокада правой ножки п. Гиса.

Признаки нагрузки на правый желудочек. Преобладание потенциалов левого желудочка. Диффузные изменения миокарда.

Эл. альтернация QRS в грудных отведениях (V2-6).



# Клинический пример





### Коррекция неблагоприятных побочных реакций (удлинение QTc) (Bq MfxLfxSfx Dm)

1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (K, Ca, Mg), определить ТТГ;
2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме противотуберкулезных);
3. Моксифлоксацин или спарфлоксацин заменить на **левофлоксацин**;
4. Проводить **контроль ЭКГ** не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала;
5. При удлинении интервала  $QTc \geq 500$  мс, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT;  
тщательный **контроль ЭКГ**;  
после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление Bq под контролем ЭКГ

# Мероприятия по предупреждению серьезных нежелательных проявлений кардиотоксичности



- 1. Информированность пациентов:** пациенты должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать врачу о симптомах, которые могут быть проявлениями желудочковой тахикардии типа «пируэт»: обморок, приступообразное, особенно вновь развившееся, сердцебиение и предобморочное состояние, предобморочное состояние без сердцебиения

  - пациенты должны сообщать о других заболеваниях или методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или добавлении мочегонных средств)



# Мероприятия по предупреждению серьезных нежелательных проявлений кардиотоксичности



2. **Медицинские мероприятия:** наличие настороженности в плане развития кардиотоксичности при сочетании противотуберкулезных препаратов со сходным профилем безопасности

- физикальный осмотр пациентов
- контроль ЭКГ, контроль электролитов, своевременная коррекция



*Спасибо*

*за внимание!*



*Остановим*

*ТУБЕРКУЛЕЗ !!!*