



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 **деламанида**;
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ)
- осмотр **офтальмологом** перед назначением этамбутола, линезолида
- осмотр **оториноларингологом** и аудиограмма перед назначением канамицина, амикацина, капреомицина
- осмотр **неврологом** перед назначением линезолида.



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

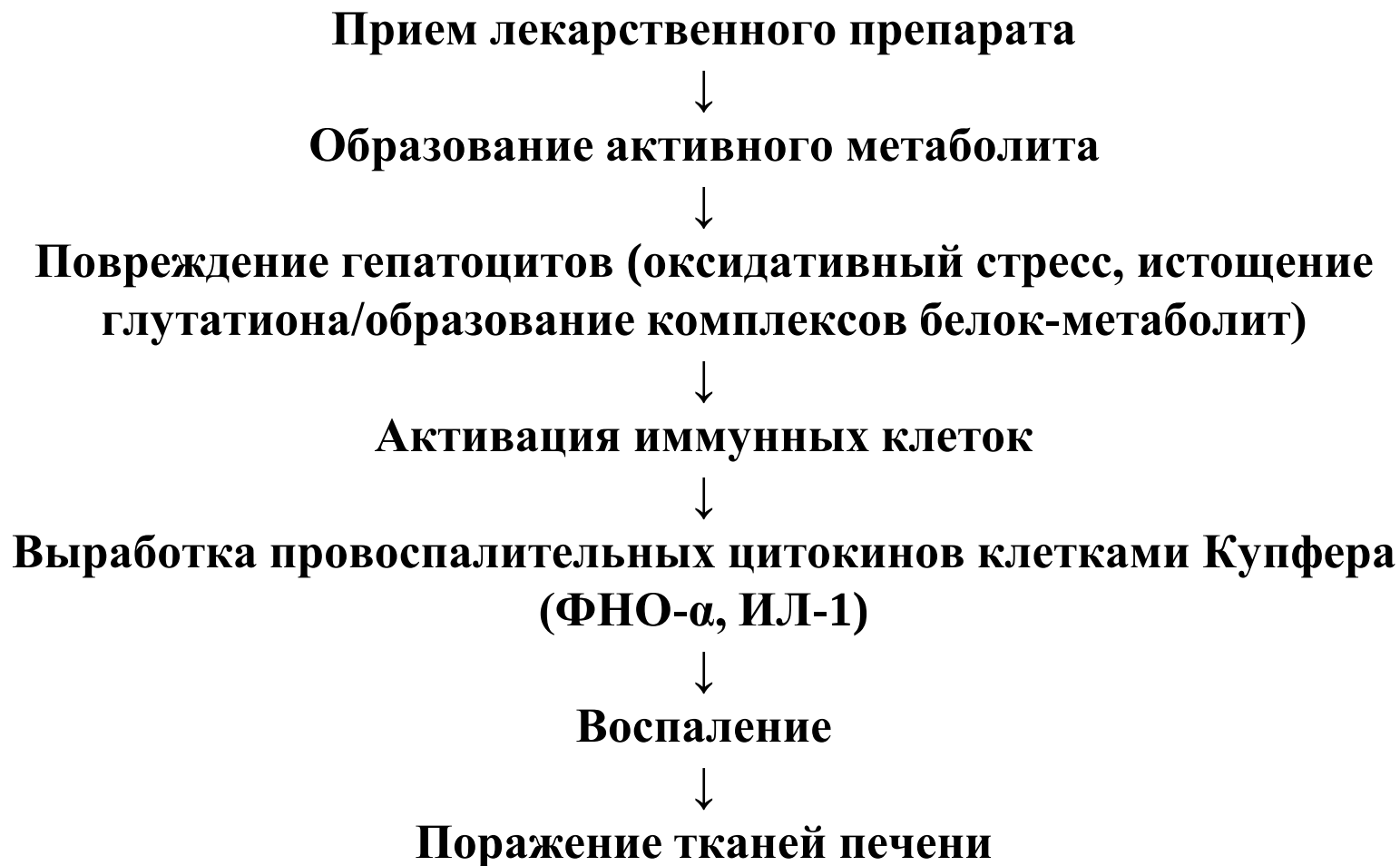
Более 1000 препаратов, способных вызвать лекарственное поражение печени

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 38,5С°**
- ♦ **ОДЫШКА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**
- ♦ **СЛАБОСТЬ**
- ♦ **Снижение аппетита**
- ♦ **ГОРЕЧЬ ВО РТУ**
- ♦ **ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ПОДЪЕМ АД**

Возраст 69 лет

РОСТ 178 см, ВЕС 75 кг

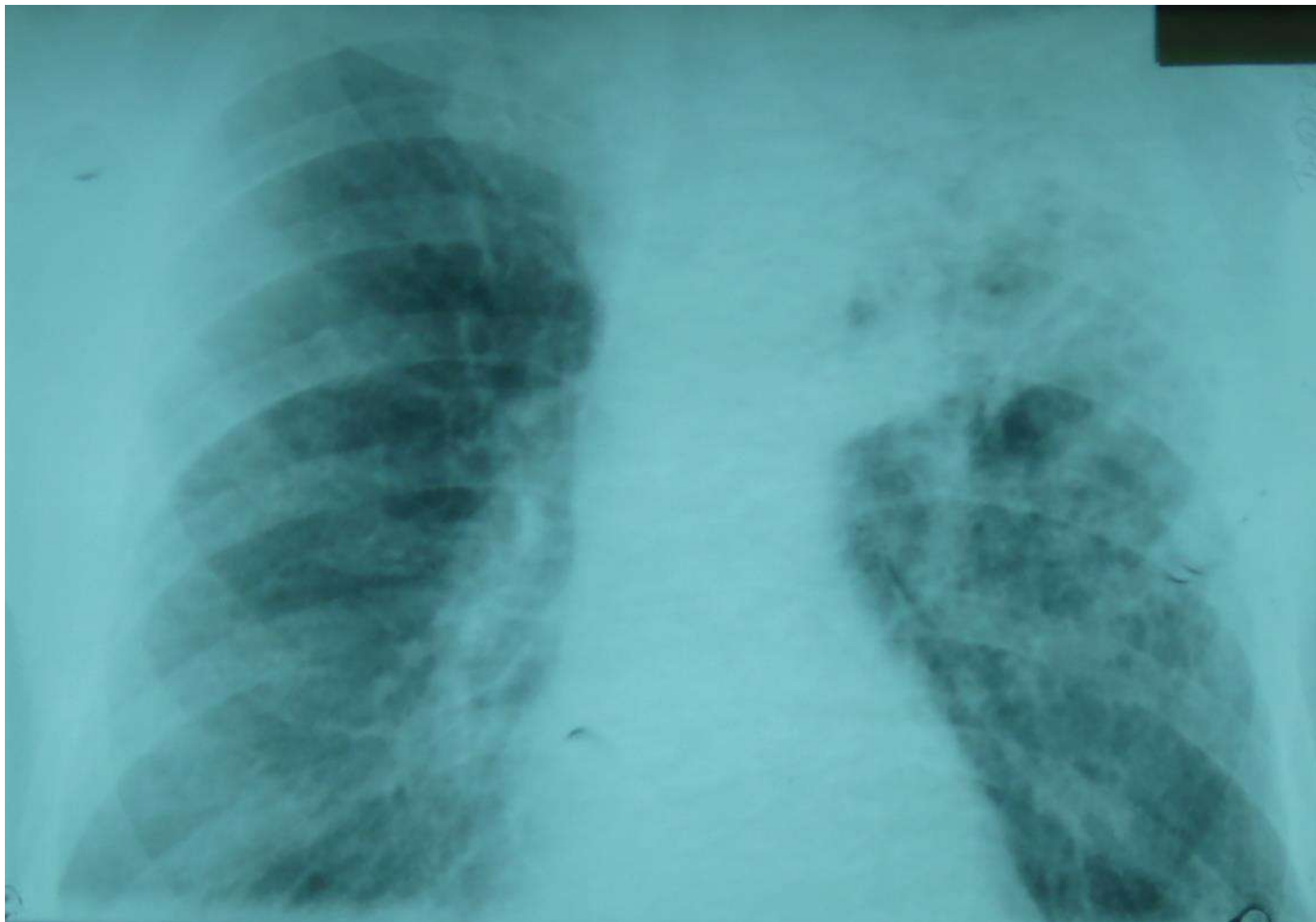
АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ НА:

❁ ***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,

Trp - 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:

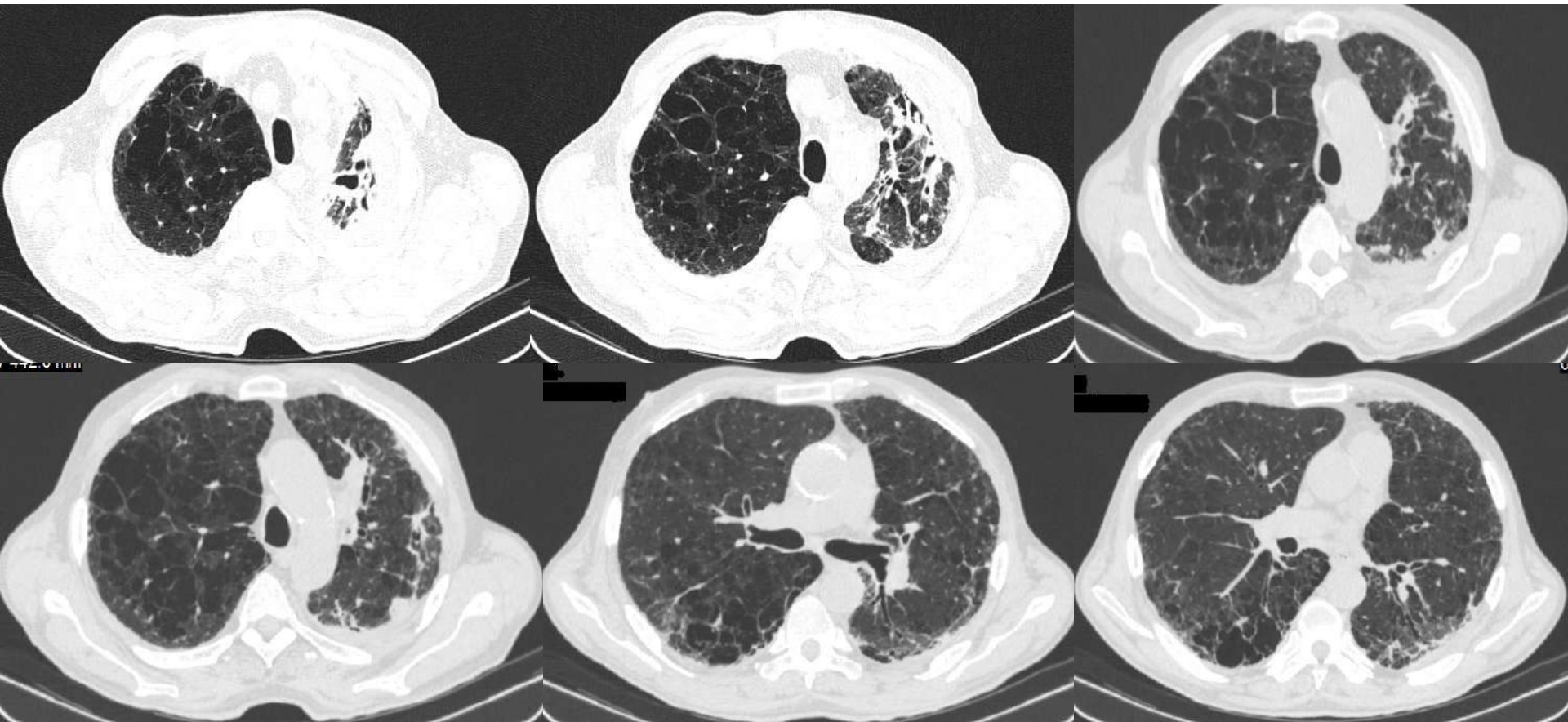
ЖЕЛТУХА

✓ ОТЕКИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

✓ СЛАБОСТЬ

✓ ПОТЕРЯ АППЕТИТА

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ РКТ ОГК

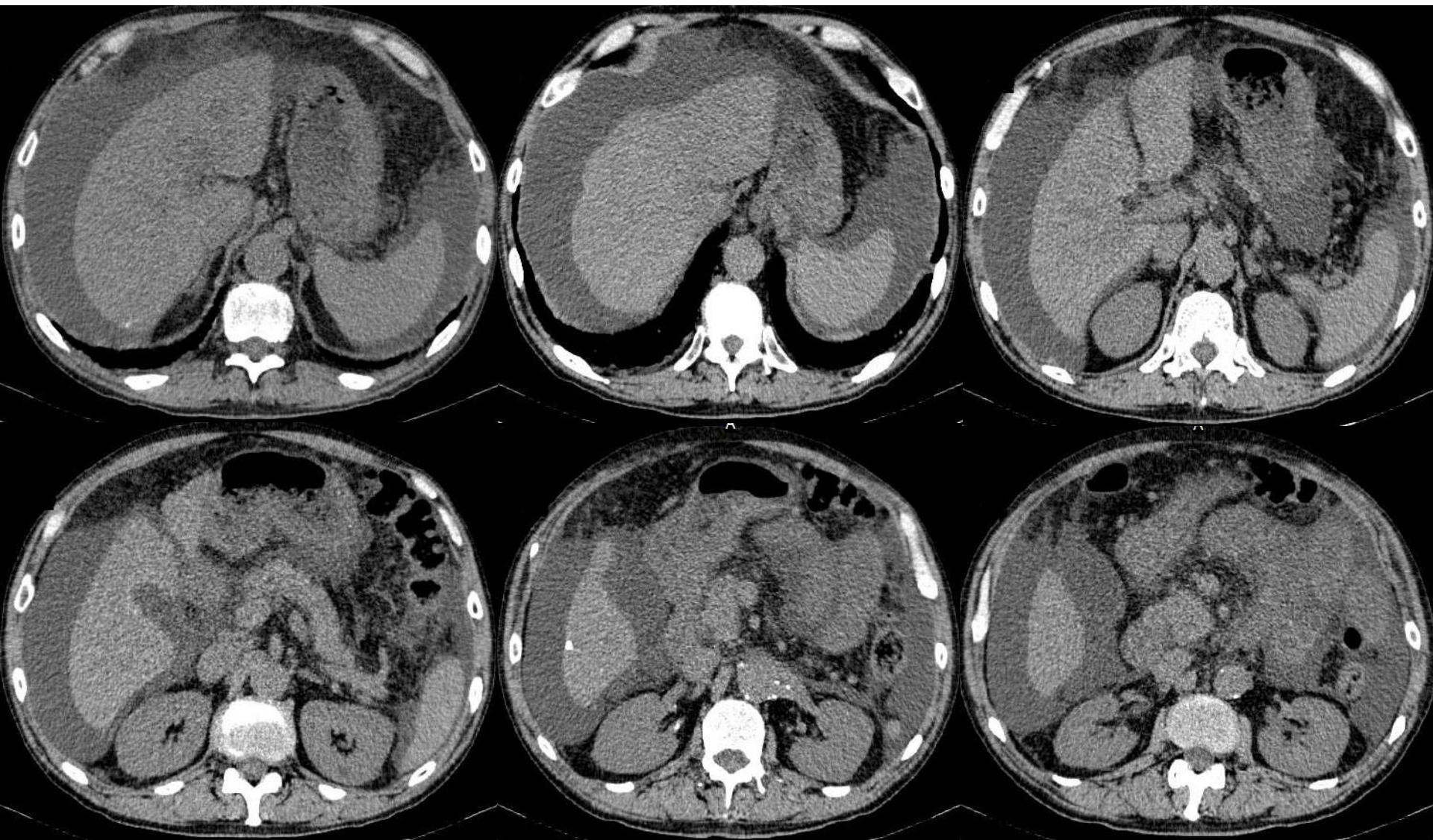


РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

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(w), Тромб. - 101×10^9 /л

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ– РН 5,0, у.в.1025, Л-25 в п/з, БИЛИР. – **50** $\mu\text{mol/L}$, БЕЛОК – 3,0 г/л

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ– Общ. билир. - **430** $\mu\text{mol/L}$, прям. билир. – **210** $\mu\text{mol/L}$, Тимол. пр. - 10,8, АЛТ — **385**, АСТ — **625**, Общ. БЕЛОК — 65 г/л, МОЧЕВИНА — 3,0, КРЕАТИНИН — 60 $\mu\text{mol/L}$, 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 Trp)

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

холестаз – 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	+++	++	+	-

Туберкулез у взрослых



Клинические рекомендации

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

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 ≤ 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 ≥ 11 , MELD >18 – режим вообще не должен включать гепатотоксичные препараты

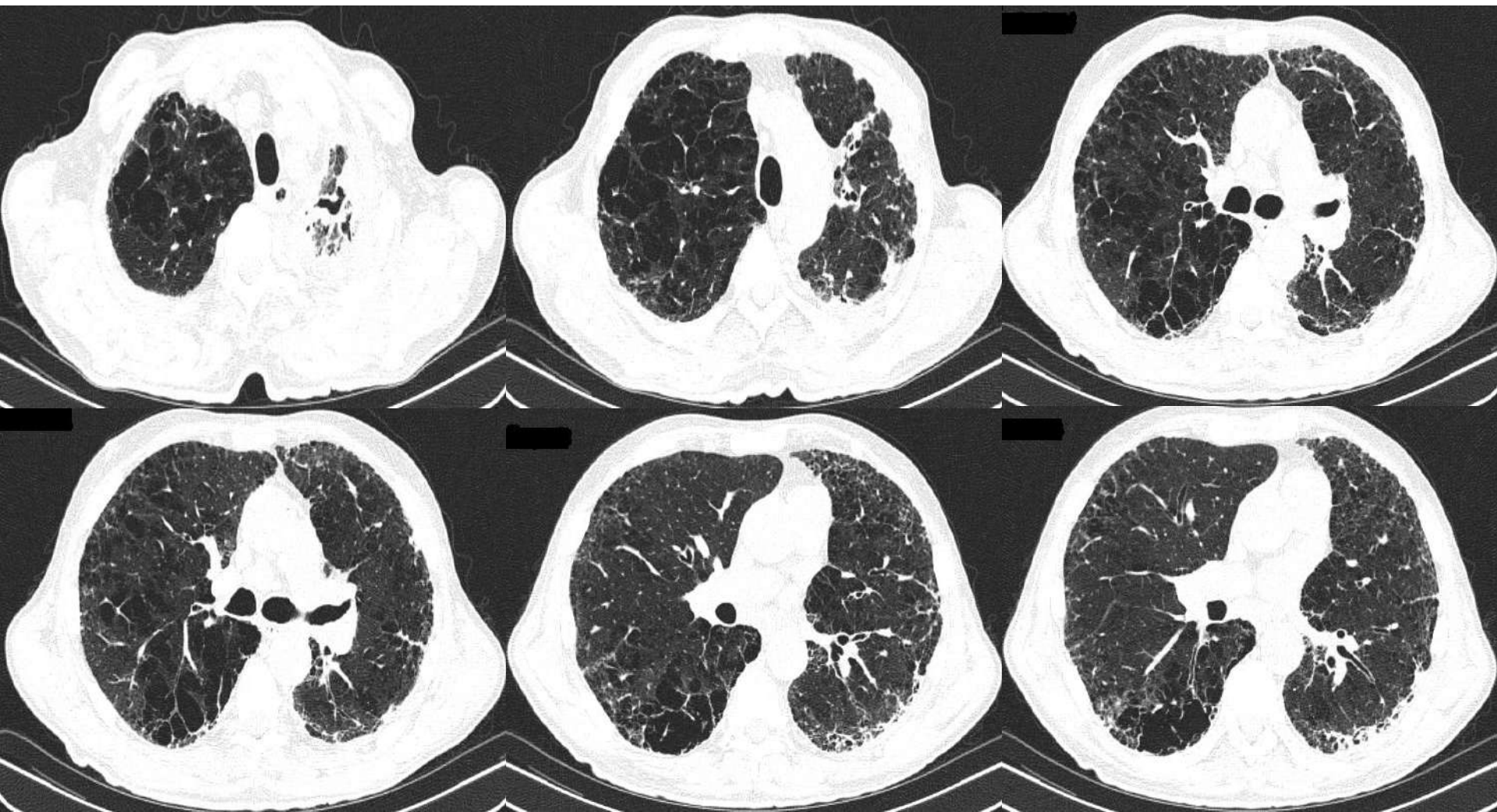
Lzd Fq Cs Am E

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

Туберкулез у взрослых



Клинические рекомендации

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 деламанид.

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

Результаты:

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

Зависит ли эффект терапии (включение в схемы бедаквилина/деламаниды) 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 деламанид**

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/деламамид

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

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 $32,1 \pm 1,09$ 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

Спектр ЛУ	МЛУ МБТ 87; 100% из них ШЛУ МБТ у 43; 49,4%
Клиническая форма	Инфильтративная - у 44; 50,6%; фиброзно-кавернозная – у 26; 29,9%
Распространенность процесса	Патологический процесс был распространенным (более 3 сегментов) у 56; 73,6% пациентов;
Наличие распада	Наличие распада у 80; 92%
Химиотерапия	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

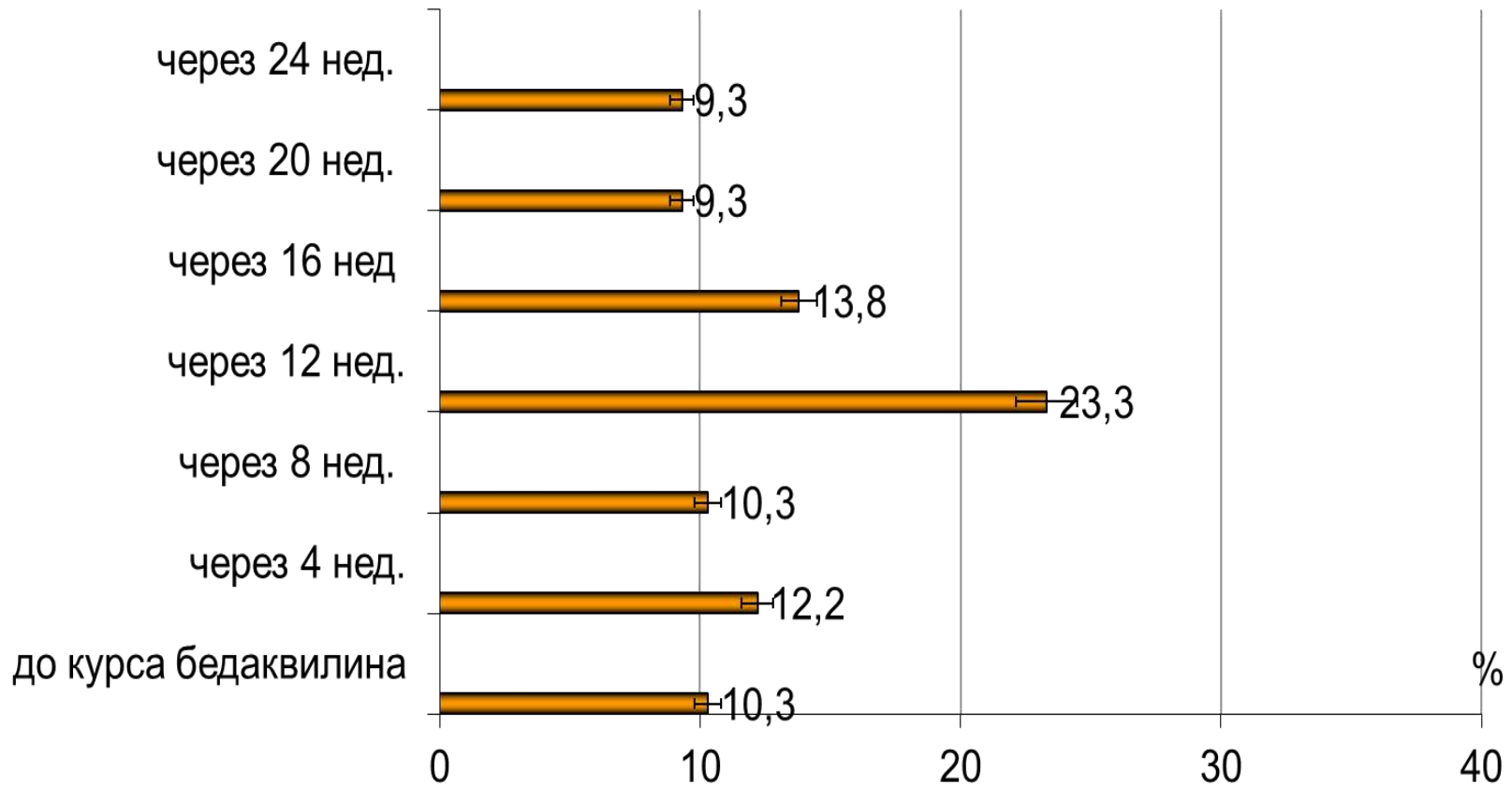
определяли скорректированный интервала QTc, который вычисляли при RR менее 1000 мс по формуле Базетта, при RR более 1000 – по формуле Фредерика,

определяли уровень калия в крови





Доля пациентов с увеличенным интервалом QTс в разные сроки наблюдения



Результаты исследования

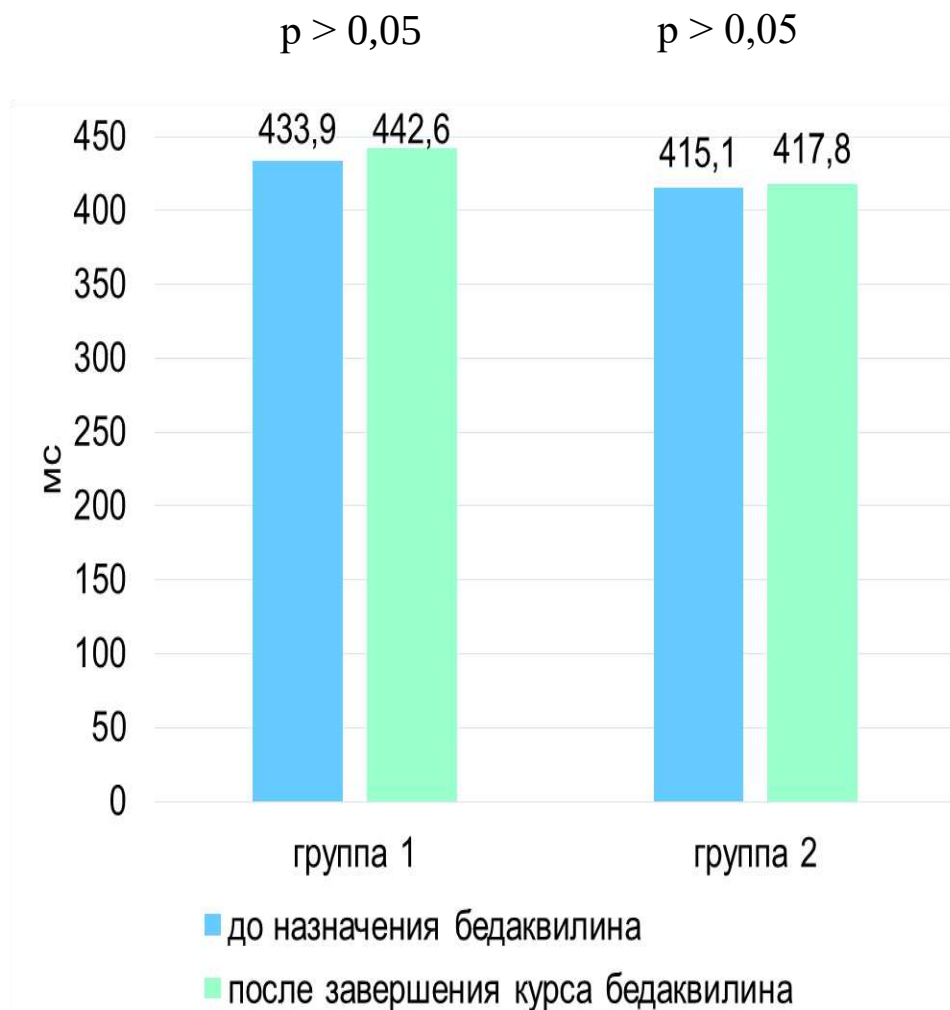
Среди пациентов, у которых установлено повышение интервала QTс в диапазоне 450-480 мс:

- 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 QTс зарегистрировали в конце 8, 12 недели
- изменения на ЭКГ носили обратимый характер (интервал QTс 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.

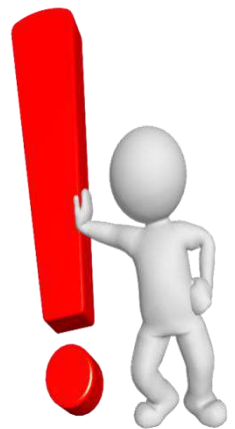
✓ ЭКГ до назначения Бедаквилина:

предсердная тахикардия, ЧСС 100 ударов 1 мин.

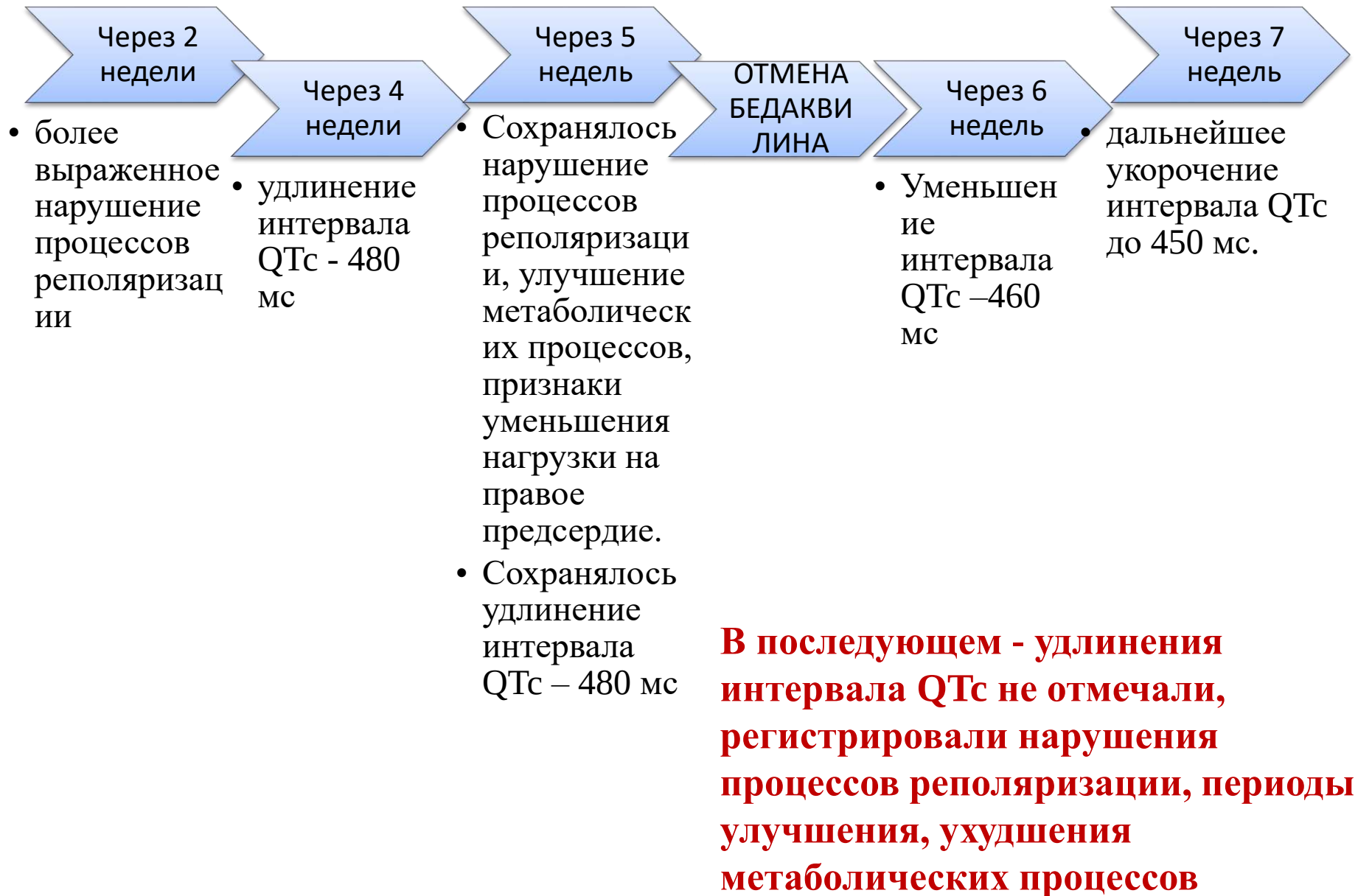
Нарушение процессов реполяризации в передне-перегородочной области левого желудочка. Неполная блокада правой ножки п. Гиса.

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 !!!*