

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН ТИББИЙ ТАЪЛИМНИ РИВОЖЛАНТИРИШ
МАРКАЗИ
АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

“ТАСДИҚЛАЙМАН”
Ўқув ишлари бўйича проректор
Д.м.н. Б.Р. Абдуллажанов
« » 2021 й
№ баённома



“ТАСДИҚЛАЙМАН”
Терапия фанлари бўйича
муаммолар ҳайъати раиси
 Р.Н. Юлдашев
« 09 » 11 2021 й
№ 3 баённома

КАРДИОТОКСИЧЕСКОЕ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДЫ ИХ
КОРРЕКЦИИ

АНДИЖОН 2021

Составители:

Х.Х. Турсунов

д.м.н., доцент кафедры внутренних
болезней-1, кардиологии и неотложной
медицинской помощи ФПК и ППВ

Р.А. Хакимова

к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии,
пульмонологии, микробиологии,
вирусологии и иммунологии стоматоло-
гического факультета

Н.С. Хакимов

к.м.н., доцент, заведующий кафедрой
медицинской радиологии и КЛД ФПК и ППВ

Рецензенты:

З.С. Салахиддинов

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
ПВОП-1 лечебного факультета

В.В. Дадабаев

к.м.н., доцент кафедры неврологии,
психиатрии, инфекционных болезней,
фтизиатрии, общей гигиены и эпиде-
миологии ФПК и ППВ

*Данное учебно-методичкое пособие предназначено для студентов 4,5,6-курсов
лечебного, медико-педагогического и педиатрического факультетов, а также для
магистров и клинических ординаторов по направлению фтизиатрия*

*Учебно-методичкое пособие обсуждено на Центральной Учебной комиссии АГМИ
и рекомендовано для представления на совет института.*

" _____ " _____ 2021 год

протокол № _____

Учебно-методичкое пособие утверждено на совете АГМИ.

" 24 " XI 2021год

протокол № 5

Секретарь совета, доцент:



Н.А.Насирдинова

КАРДИОТОКСИЧЕСКОЕ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

В соответствии с принятым в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определением к побочному действию относят «любую реакцию на лекарственное средство, вредную или нежелательную для организма, которая возникает при использовании его для лечения, диагностики или профилактики заболевания». По данным ВОЗ, осложнения лекарственной терапии находятся на пятом месте среди причин смертности в мире (после сердечнососудистых, онкологических заболеваний, травм, болезней легких). В США в год регистрируется приблизительно 18 000 побочных реакций на лекарственные препараты на один миллион жителей, из них 7900 – серьезные, 380 – со смертельным исходом. От осложнений лекарственной терапии умирает до 200 тыс. человек в год (3200 смертей на 1 млн госпитализаций). 25% случаев экстренной госпитализации пациентов с побочными реакциями связаны с приемом лекарств на фоне алкоголя. Частота развития побочных эффектов, обусловленных действием лекарственного средства, варьирует в достаточно широких пределах. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что чаще всего этот показатель колеблется от 10 до 20%. При приеме одновременно более пяти препаратов количество побочных реакций увеличивается до 50% [1].

Причины развития нежелательных реакций:

- использование не по показаниям, указанным в инструкции к лекарственному средству;
- повторное назначение (ранее уже развивалась нежелательная побочная реакция);
- недоучет противопоказаний;
- передозировка (абсолютная, относительная
- назначение препарата без учета возраста и/или сопутствующей патологии);
- нарушение режима дозирования;
- нерациональная комбинация лекарственных средств;
- назначение лекарственного средства без учета анамнеза пациента;

– назначение лекарственного средства без учета его природы (алкалоиды, животного происхождения).

Причины возникновения побочных эффектов во многом обусловлены не только непосредственным действием лекарственного средства, но возрастом и полом больного, тяжестью его состояния и сопутствующими заболеваниями, длительностью приема и способом введения лекарственного средства, взаимодействием в организме (фармакодинамические и фармакокинетические) и т.д. Единой классификации побочных эффектов лекарственных средств не существует, но с практической точки зрения их классифицируют следующим образом.

По тяжести клинических проявлений все побочные эффекты делятся на:

- легкие – не требующие специального лечения и, как правило, исчезающие при уменьшении дозы лекарственного средства;
- средней тяжести – требующие отмены препарата и в некоторых случаях проведения специального лечения;
- тяжелые – угрожающие жизни больного и требующие отмены препарата и проведения специального лечения;
- летальные.

Побочные реакции различной степени тяжести развиваются у 10-30% госпитализированных, у 40% амбулаторных больных и являются причиной от 6 до 16% случаев госпитализации. В странах Европы 10-25% бюджета больниц расходуется на лечение осложнений лекарственной терапии. Побочные реакции можно подразделить на местные и системные. Из них можно выделить первичные и вторичные, или опосредованные, реакции. К первичным побочным реакциям относятся реакции, обусловленные собственно воздействием лекарственного средства на организм пациента, – развитие язвы желудка на фоне применения нестероидного противовоспалительного лекарственного средства. К опосредованным побочным эффектам относятся эффекты, не связанные с непосредственным воздействием лекарственного средства на организм пациента, например, дисбактериоз, возникающий на фоне приема антибиотиков в результате подавления естественной микрофлоры кишечника. Кроме того, можно выделить побочные

эффекты, не зависящие от лекарственного средства и не связанные непосредственно с их фармакологическим действием. Такие эффекты могут быть обусловлены вредными привычками пациента, факторами внешней среды, генетическими особенностями, склонностью к аллергическим реакциям, полом, возрастом и т.д.

Противотуберкулезные препараты и побочные реакции при туберкулезе Современная химиотерапия прочно заняла ведущее место в лечении больных туберкулезом.

Классификация противотуберкулезных препаратов (Международный противотуберкулезный союз) предполагает следующее разделение противотуберкулезных лекарств.

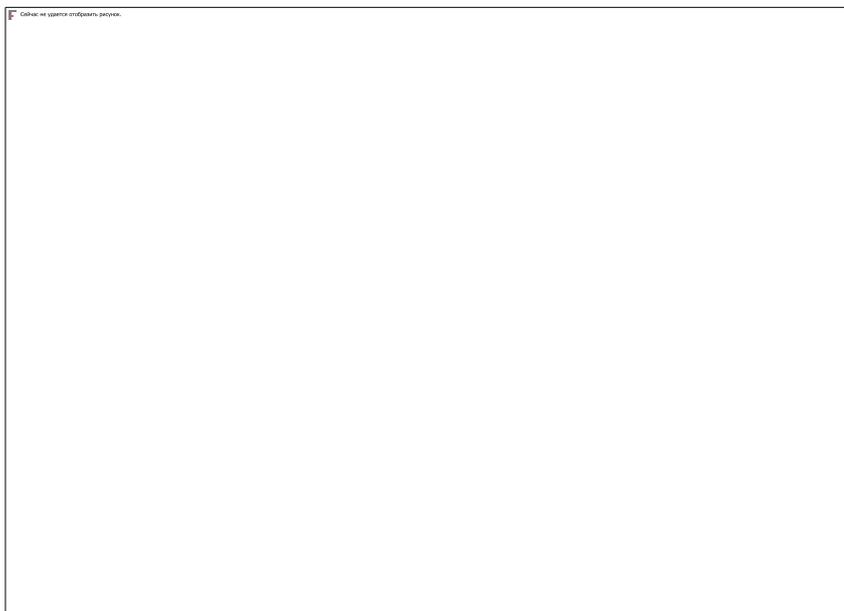
- I. Наиболее эффективные препараты Синтетический препарат изониазид (ГИНК), антибиотик – рифампицин.
- II. Препараты умеренной эффективности Антибиотики: стрептомицин, канамицин, флоримицин (виомицин), фторхинолоны, циклосерин. Синтетические препараты: этамбутол, этионамид, протионамид, пипразинамид.
- III. Менее эффективные препараты Синтетические препараты: ПАСК тибон (тиоацетазон)

В учебнике инфекционных болезней США 1997 года выделены следующие группы препаратов: – препараты первой линии – изониазидрифампицин, стрептомицин, пипразинамид и этамбутол; – препараты второй линии – этионамид, циклосерин, капреомицин и канамицин; – альтернативные препараты – рифабутин, амикацин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Проблема туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) «расширила» список лекарственных средств, используемых в терапии туберкулеза. В последние годы появились два новых противотуберкулезных средства – перхлорон (Tr) и бедаквилин (Bq). В клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных туберкулезом органов дыхания дана полная характеристика противотуберкулезных средств.

Химиотерапия позволяет в сложных современных эпидемиологических условиях добиться клинического излечения у больных туберкулезом различной локализации.

Классификация побочных реакций на противотуберкулезные препараты (Мишин В.Ю., 2004)

- I. Токсические реакции: а) токсико-метаболические (общие реакции организма); в б) токсико-органные (поражение органов и тканей – печени, в почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем);
- II. Аллергические реакции: а) немедленного типа, связанные с образованием антител в (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница); б) замедленного типа, связанные с цитотоксическими в лимфоцитами (поражение кожи и слизистых – синдром Лайела, поражения внутренних органов – гепатит, нефрит и др., поражения нервной, кроветворной и др. систем); в) псевдо-аллергические. в
- III. Токсико-аллергические реакции.
- IV. Дисбиотические нарушения кишечника (дисбактериоз).
 - A. Устранимые побочные реакции.
 - B. Неустранимые побочные реакции.



Побочные реакции разнообразны. Большинство из них незначительны, быстро проходят и не требуют отмены препаратов. В других случаях глубина нарушений,

вызванных химиопрепаратами, а также диапазон побочных эффектов могут быть значительными. Это требует отмены препарата и назначения протективной терапии, что может существенно снизить эффективность основного курса лечения. В редких случаях побочные реакции могут быть смертельными (анафилактический шок при введении противотуберкулезных антибиотиков, почечно-печеночный блок при внутривенном назначении рифампицина) или приводят к стойкой инвалидизации пациентов (глухота после приема стрептомицина, хронический лекарственный гепатит). В таких случаях даже при абациллировании и закрытии каверн у больного лечение не может считаться эффективным. В наше время жесткого экономического расчета нелишне помнить, что неэффективное лечение, хронизация туберкулезного процесса, инвалидизация больных приводят к значительным экономическим потерям. Да и лечение самой лекарственной болезни во фтизиатрии обходится недешево. Особое внимание следует обращать на так называемые группы риска развития побочных реакций. В первую очередь, это больные распространенными, полидеструктивными остро прогрессирующими формами туберкулеза. В таких случаях заболевание сопровождается развитием гипоксии, выраженного интоксикационного синдрома, которые пагубно влияют на функционирование различных органов и систем и создают фон для развития побочных реакций. Касаясь клинических форм туберкулеза органов дыхания, целесообразно выделить в группы риска больных первичным и диссеминированным туберкулезом, у которых, в силу особенностей патогенеза, возможно более частое развитие побочных реакций химиотерапии. Развитию побочных реакций способствуют, например, бактериемия и гиперэргическая настроенность организма при первичных формах туберкулеза и (или) гематогенное распространение микобактерий – при диссеминированном туберкулезе. Группу риска составляют пациенты пожилого и старческого возраста вследствие понижения обменных процессов и, в первую очередь, витаминного обмена. Особняком стоят нежелательные реакции у детей и подростков, так как в значительной мере они обусловлены наличием или отсутствием ферментных систем и скоростью обменных процессов в детском возрасте. В ряде случаев препараты даже в значительных дозировках не вызывают тех побочных реакций, которые могут

возникнуть у взрослых. В то же время важным механизмом в формировании нежелательных реакций будет являться относительная передозировка, возникающая при недооценке соотношения водной и жировой фазы организма в детском возрасте и у беременных. Необходимо напомнить основополагающее правило, которое позволит избежать возможной передозировки или «недодозировки» у конкретного препарата. Липофильные препараты с высоким объемным распределением имеют тенденцию к кумуляции и метаболизируются преимущественно в печени. Гидрофильные соединения в основном элиминируются почками, и на их дозирование влияет морфофункциональное состояние гломерулярного аппарата почки. И следовательно, для профилактики нежелательных реакций (особенно пациентов, получающих противотуберкулезную терапию) необходимо выполнять простые клинические методы контроля, являющийся обязательным минимум исследований: контроль массы тела пациента, который должен носить неформальный характер, измерение объема талии (определение типа ожирения, если оно имеет место), измерение диаметра плеча (объем бицепса). Несомненно, негативный вклад в развитие побочных реакций химиотерапии вносят сопутствующие заболевания. Некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта затрудняют пероральный прием лекарств. Болезни печени и почек требуют осторожности при внутривенном введении препаратов. Особую группу больных составляют люди, страдающие алкоголизмом и наркоманией: различные побочные реакции встречаются у большинства больных алкоголизмом. Наркоманы же способны давать самые необычные, нестандартные побочные реакции при введении противотуберкулезных средств. Неблагополучные условия труда (задымленность, присутствие в рабочей среде вредных химикатов, радиация) являются также фактором риска развития побочных реакций. Побочные реакции на туберкулостатическую терапию разнообразны и многочисленны, что способствовало созданию различных классификаций. Они могут быть классифицированы с учетом повреждаемых органов и систем; существует классификация их по фармакологическому принципу, когда побочные реакции разделены по этапам фармакокинетики лекарств. К ранним побочным реакциям относятся побочные эффекты, возникающие до 3 месяцев лечения: тошнота, рвота,

диарея, чувство тревоги, бессонница, утомляемость, головокружение, головная боль, аллергия. В сроки от 3 до 12 месяцев чаще возникают почечная недостаточность, периферическая невропатия, артралгии, артриты, психозы, депрессия, изменение поведения, судороги, нарушение слуха, электролитные нарушения, кожные реакции и гипотиреоз. После года лечения регистрируются почечная недостаточность и периферическая невропатия. Существует классификация, учитывающая как фармакокинетику, так и фармакодинамику

Аллергические побочные реакции на ПТП: обусловлены способностью, в основном, антибиотиков, вызывать образование специфических АТ, иммунных комплексов и сенсibilизированных лимфоцитов, способных вызывать выраженный цитотоксический эффект; эту способность ПТП приобретают в основном после того, как соединяются в организме больного с белками плазмы, превращаясь из полугаптенов и гаптенов в полные антигены, которые адсорбируясь на поверхности клеточных мембран, в основном базофилов и эозинофилов вызывают их апоптоз и цитоллиз; Возникновение побочных реакции не зависит от дозы лекарства, но выраженность, усиливается от ее повышения. характеризуются стереотипностью; основные симптомы – сыпь, зуд, подъем температуры, эозинофилия в крови, ринит, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок;

- эти проявления могут быть самостоятельными или нередко сопровождаются недомоганием, сосудистыми реакциями (учащенное сердцебиение, головные боли, иногда типа мигрени, головокружение), ухудшением аппетита, ощущением тошноты и пр.
- Легкие аллергические реакции: дерматит без выраженной общей реакции организма; изменения крови типа эозинофилии (в пределах 10—15%) без клинических проявлений
- Средние: дерматит с общей реакцией организма; лихорадка; изменения периферической крови (лейкопения до 2000, эозинофилия более 15 % или лейкоцитоз более 20000) с клиническими симптомами

- Тяжелые: анафилактический шок; в сывороточная болезнь; в эксфолиативный дерматит; в агранулоцитоз; в тромбоцитопеническая пурпура; в изменения во внутренних органах в

Токсико-аллергические побочные реакции на ПТП: отличаются разнообразием и многосимптомностью – в одновременно аллергические проявления и нарушения, характерные для фармакологических свойств препаратов; наиболее типичными клиническими вариантами в являются – гепатит, нефрит, миокардит, различные невриты, гематологические сдвиги, диспепсии, сочетающиеся с аллергическими симптомами; побочное действие чаще приобретает затяжное в течение и трудно поддается корригирующей терапии.

Термин «токсико-аллергические побочные реакции» в настоящее время используется редко, так как представляется не совсем корректным. Он, в сущности, объединяет два совершенно разных аспекта проблемы: аллергию и токсические нарушения. Следует подчеркнуть, что химиотерапия при туберкулезе отличается от общепринятых способов применения различных антибактериальных препаратов при других острых и хронических инфекциях. Этиотропное лечение приходится проводить систематически и длительно. Это связано с биологическими характеристиками микобактерий, значительной распространенностью и выраженностью специфических и неспецифических тканевых повреждений. Существенную роль играет также низкая скорость репаративных процессов, особенно при хронических формах болезни. Те же причины определяют и другое условие эффективности лечения – необходимость комбинирования химиопрепаратов с различными патогенетическими средствами, способствующими росту сопротивляемости организма инфекции. Токсические побочные реакции В отличие от лекарственной аллергии, токсические побочные реакции возникают на более поздних этапах химиотерапии после 2-3, иногда 4 месяцев лечения, так как для их появления необходим так называемый «эффект накопления». Резервные препараты, применяемые при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, обладают большей токсичностью, в значительной степени именно из-за более длительного срока их применения. Развитие токсических осложнений часто обусловлено относительной передозировкой препарата. Как правило, дозы

применения препаратов ориентированы на усредненный вес человека (70 кг) и не учитывают его индивидуальные колебания (от 40 до 120 кг), а схемы терапии предполагают 3-4-кратный прием медикаментов до или после еды. Симптоматика интоксикации при этом напрямую связана с фармакологическими свойствами препарата. Кроме того, передозировка противотуберкулезных препаратов может возникнуть при: – назначении препаратов без учета противопоказаний (применение ПАСК при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, этионамида – при хроническом колите и т.д.); – функциональной неполноценности органов и систем детоксикации организма; – неблагоприятном действии самих препаратов на многие виды обмена веществ, особенно витаминный обмен. Если аллергические нарушения можно отнести к разряду общих, то токсические побочные реакции обладают органотропностью, то есть каждый препарат имеет «излюбленный» орган или органы-мишени. Следовательно, токсические нарушения более прогнозируемые.

Одной из важных и значимых задач изучения побочных действий

лекарственных препаратов широко применяемых в фтизиатрии является ранее выявление и лечение больных высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС). Одним из наиболее опасных побочных действий лекарств

применяемых для лечения туберкулеза с риском развития ВСС аритмогенного генеза является синдром удлинённого интервала (СУИQT), при котором риск развития ВСС достигает 71%(.). Нарушение процессов реполяризации и постдеполяризации миокарда желудочков, приводящих к удлинению интервала QT, развивается под действием некоторых антибиотиков группы фторхинолонов (гatifлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин), макролидов, клоfazимин и противотуберкулезных препаратов (бедаквилин (Сиртуро)). Удлинение интервала QT развивается также при острой ишемии миокарда которая развивается вследствие побочных действий бедаквилина. Сочетание в течение 4-5 дней острой ишемии с желудочковым нарушением ритма в 5-6 раз повышает риск внезапной смерти.

Патогенез удлинения интервала QT при этом состоянии связан с электролитными нарушениями, у 90% больных имеет место дефицит магния, одной из главных причин формирования удлинения интервала QT является дефицит магния, а также

повышение активности симпатической системы, что объясняет высокую эффективность применения при СУИ QT бета-блокаторов и магния. В диагностике СУИ QT, важная роль принадлежит ЭКГ, которая в 80% случаев позволяет установить или предположить наличие данного синдрома. Ранее считалось, что суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру является важным диагностическим методом при обследовании пациентов с СУИ QT. Его применение позволяет определить продолжительность интервала QT, его максимальное значение и адаптацию интервала QT к меняющейся ЧСС, дисперсию интервала QT, вариабельность ритма сердца, выявление альтернации зубца Т [6].

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ.

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)- изониазид

Побочное действие данного препарата на сердечно-сосудистую систему: артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у людей пожилого возраста.

аминогликозиды, капреомицин, циклосерин и фторхинолоны – могут вызывать поражения ССС;

аминогликозиды- кардиотоксические

Сердечно-сосудистая система страдает в основном вследствие токсического воздействия препаратов группы ГИНК, особенно изониазида. Неблагоприятное влияние на сердце могут оказать также стрептомицин, канамицин. Клиническими признаками поражения сердца являются боли в области сердца, повышение артериального давления, тахикардия, усиление дистрофических изменений миокарда, регистрируемых на ЭКГ. Сведений о непосредственном токсическом влиянии противотуберкулезных препаратов на миокард нет, однако химиопрепараты могут утяжелять течение уже имеющейся сердечной патологии. Кардиотоксические

реакции возникают, как правило, не более чем у 15% пациентов и выражаются в ухудшении течения ИБС, прогрессировании стенокардии, развитии инфаркта миокарда, прогрессировании артериальной гипертензии. Ведущими патогенетическими факторами развития кардиотоксических реакций являются гипоксия, активация свободно радикального окисления и дисфункция вегетативной нервной системы. Противотуберкулезные препараты, как ни парадоксально, могут вызывать токсические поражения органов дыхания. В большинстве случаев трудно отличить побочную реакцию от активизации специфического процесса. Антибактериальные препараты в 28 раз снижают активность альвеолярных макрофагов и в 4 раза – интерстициальных. Имеются данные о токсическом влиянии рифампицина на клетки легкого. Обнаружено, что этот препарат способствует прекращению контактов между лимфоцитами и альвеолярными макрофагами. Изониазид, снижая резистентность легочных капилляров, может инициировать кровохарканье или легочное кровотечение у больных туберкулезом [4].

Бедаквилин (Сиртуро)

Фармакологическое действие - противотуберкулезное.

Фармакодинамика

Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов — новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие бедаквилаина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) — фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

Бедаквилин *in vitro* активен в отношении лекарственно чувствительных и лекарственно-устойчивых (в т.ч. с множественной, преширокой и широкой лекарственной устойчивостью*) штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) в диапазоне $\leq 0,008-0,12$ мкг/мл (МИК₅₀ 0,03 мкг/мл и МИК₉₀ 0,06 мкг/мл).

* Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — устойчивость возбудителя к изониазиду и рифампицину, при чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда.

Преширокая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) — устойчивость возбудителя к изониазиду и рифампицину и любому из фторхинолонов или любому из инъекционных препаратов второго ряда (но не в комбинации фторхинолонов с инъекционными препаратами второго ряда).

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) — устойчивость возбудителя к изониазиду, рифампицину и любому инъекционному препарату второго ряда.

В низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и потенцировать риск развития резистентности, в высоких концентрациях — оказывает бактерицидный эффект. [4].

Фармакокинетика

В 2017 году Нобелевская премия по химии была вручена за разработку метода визуализации, называемого криоэлектронная микроскопия. При вручении награды представители Шведской Королевской академии наук заявили, что появление этой методики ознаменовало «новую эпоху в биохимии». Своей статьей в «Nature» Guo с соавт. дают возможность заглянуть в эту новую эпоху.

В работе авторов раскрывается то, как лекарственное средство под названием бедаквилин (которое произвело коренной перелом в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза) взаимодействует со своей мишенью. Препарат связывается с ферментом АТФ-синтазой бактерии *Mycobacterium tuberculosis*, вызывающей туберкулез. Подробности, выявленные в работе Guo с соавт., дополняют быстро растущий массив сведений, раскрывающих структуру АТФ-синтаз с помощью криоэлектронной микроскопии. Более того, учеными показано, как лекарство связывается с ферментом и нарушает синтез им молекулы АТФ. Это предоставляет

важную информацию, ускользавшую от обнаружения при работе с другими, более традиционными структурными и биохимическими исследовательскими методиками.

АТФ-синтазы можно найти у всех форм жизни, и их основная структура сохраняется на протяжении эволюции. Эти удивительные белковые комплексы используют градиент протонов, существующий по разные стороны от клеточной мембраны, и движение этих протонов через мембрану для синтеза АТФ — основной единицы энергообмена клеток. У этих макромолекулярных ансамблей общая структура, включающая в себя следующие составляющие: главный участок F1, способный как производить, так и разрушать (путем гидролиза) АТФ, расположенный над скрытым под мембраной «колесом» — вращающимся ротором F0. Головной участок F1 и роторный участок F0 связаны между собой центральным стержнем (субъединица γ фермента), расположенным в центре «колеса», контактирующим с F0 в толще липидной мембраны. Под действием движения протонов периферическая часть стержня вращает вокруг себя «колесо», так что включаются отдельные активные центры фермента в головке F1, и запускается синтез АТФ; если направление вращения меняется на противоположное, происходит гидролиз АТФ.

Всасывание. При пероральном приеме отмечена высокая абсорбция бедаквилина. C_{\max} в плазме достигается приблизительно через 5 ч после приема бедаквилина. C_{\max} и AUC увеличиваются пропорционально возрастанию дозы до 700 мг/сут (в 1,75 раз больше, чем ударная доза 400 мг) без изменения T_{\max} и $T_{1/2}$. Наибольшая биодоступность достигается при приеме с пищей (до 95%), которая примерно в 2 раза превышает биодоступность при приеме натощак. Таким образом, для повышения биодоступности бедаквилина его следует принимать во время еды.

Распределение. Бедаквилин и его активный метаболит N-монодезметил (M2) характеризуются высоким V_d (примерно 164 л), соотношение концентрации в тканях к концентрации в плазме = 30. Связывание с белками плазмы составляет >99,9%. Наивысшие концентрации создаются в легочной ткани, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени. Проникновение через ГЭБ незначительно.

Метаболизм. Бедаквилин подвергается метаболизму в первую очередь путем окисления, приводящего к образованию М2. Основным изоферментом семейства Р450, участвующим в метаболизме бедаквилина и образовании М2 *in vitro*, является СYP3A4.

Выведение. Бедаквилин выводится из организма главным образом через кишечник. В клинических исследованиях выведение неизмененного бедаквилина почками составило $\leq 0,001\%$ от введенной дозы, что свидетельствует о незначительном почечном клиренсе неизмененного бедаквилина. После достижения C_{\max} концентрация бедаквилина в плазме снижается триэкспоненциальным образом. Терминальный $T_{1/2}$ бедаквилина и М2 составляет около 5,5 мес (в среднем от 2 до 8 мес), что, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквилина и М2 из периферических тканей.

Фармакокинетика в различных группах

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пациентов с диагнозом туберкулез легких не установлено возрастных, половых и этнических клинически значимых различий в фармакокинетике бедаквилина.

Педиатрические пациенты (<18 лет). Фармакокинетика бедаквилина в педиатрической практике не оценивалась.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет). Данные о фармакокинетике бедаквилина у пациентов с диагнозом туберкулез легких в возрасте 65 лет и старше ограничены.

Пожилый возраст

В популяционном фармакокинетическом анализе у взрослых пациентов с МЛУ-ТБ, получавших бедаквилин, не было обнаружено влияния возраста на фармакокинетику бедаквилина.

Педиатрические пациенты

Педиатрические пациенты в возрасте от 12 до 18 лет с МЛУ-ТБ. Фармакокинетические параметры бедаквилина у 15 педиатрических пациентов (исходная масса тела от 38 до 75 кг), которые получали такой же режим

дозирования бемаквилена, как и для взрослых (400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед и 200 мг 3 раза в неделю в течение следующих 22 нед), в сочетании с фоновым режимом были сопоставимы с таковыми у взрослых. В этой когорте не наблюдалось влияния массы тела на фармакокинетику бемаквилена.

Педиатрические пациенты в возрасте от 5 до 12 лет с МЛУ-ТБ. Пятнадцать педиатрических пациентов с МЛУ-ТБ (исходная масса тела от 14 до 36 кг) получали бемаквлин (200 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед и 100 мг 3 раза в неделю в течение следующих 22 нед) в сочетании с фоновым режимом. Из этих 15 пациентов полные фармакокинетические данные были получены для 10 пациентов при использовании вышеупомянутого режима дозирования бемаквилена. У 9 из этих 10 педиатрических пациентов с исходной массой не менее 15 кг средние C_{max} бемаквилена и AUC_{24} были аналогичны таковым у взрослых пациентов с МЛУ-ТБ, получавших рекомендованный режим дозирования для взрослых. У 1 из этих 10 педиатрических пациентов, весившего исходно 14 кг, средние C_{max} и AUC_{24} бемаквилена были в 3,8 и 2,6 раза соответственно выше, чем средние C_{max} и AUC_{24} у взрослых пациентов с МЛУ-ТБ, получавших рекомендованный режим дозирования для взрослых. Клиническое значение этой более высокой фармакокинетической плазменной экспозиции у этого педиатрического пациента неизвестно.

С осторожностью:

Удлинение интервала QT (в том числе при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, - антибиотиками группы фторхинолонов, макролидов, клофазимин), наличие декомпенсированной сердечной недостаточности, развитие аритмии по типу "torsade de points"; брадикардия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипотериоз (в том числе в анамнезе), возраст старше 65 лет, при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром.

При удлинении интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика ($QTcF$) >450 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования); при декомпенсированной сердечной недостаточности; у пациентов с личным или семейным анамнезом врожденного удлинения интервала QT развитием аритмии по

типу "torsade de points"; у пациентов с клинически значимой брадикардией электролитными нарушениями (гипокальциемия гипомагниемия гипокалиемия); с указанием в анамнезе на гипотиреоз; при одновременном применении с препаратами удлиняющими интервал QT; при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром; у больных пожилого возраста (65 лет и старше).

Влияние на летальность

В клиническом исследовании 2 фазы на протяжении 120 недель наблюдения в группе бедаквилина отмечено достоверное увеличение риска летального исхода (9/79 (11.4%)) по сравнению с группой плацебо (2/81 (2.5%)). Медиана времени развития смерти для 9 из 10 пациентов в группе исследуемого препарата составила 344 суток после приема последней дозы. Наиболее частой причиной смерти в группе бедаквилина был туберкулез (5 случаев) в 4 случаях отмечены летальные исходы от иных причин. Препарат следует использовать в случае когда не может быть назначен другой эффективный режим терапии.

Влияние на удлинение интервала QT

В клиническом исследовании 2 фазы наблюдалось среднее увеличение QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) начиная с 1 недели терапии (в группе Сиртуро - на 99 мс и на 35 мс в группе плацебо). Наибольшее увеличение среднего значения QTcF в течение 24 недель терапии наблюдалось на 18-й неделе и составило 157 мс в группе приема препарата Сиртуро в сравнении с 62 мс в группе плацебо. После окончания приема препарата Сиртуро (т.е. после 24-й недели) интервал QTcF не достиг нормальных величин в данной группе. В ходе клинического исследования не отмечено четкой корреляции клинически значимого удлинения интервала QT или нарушений ритма среди пациентов с летальным исходом (см. разделы Побочное действие Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Перед началом терапии препаратом Сиртуро и через 2 12 и 24 недели лечения необходимо проведение ЭКГ-исследования для динамического контроля за интервалом QTc.

Перед началом терапии препаратом Сиртуро необходимо провести оценку концентрации калия магния и кальция сыворотки крови и скорректировать показатели в случае отклонения от нормальных значений.

Следующие состояния могут увеличивать риск удлинения интервала QT на фоне приема препарата Сиртуро что требует более частого ЭКГ мониторинга на фоне проводимой терапии бедаквилином:

- интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) >450 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования);
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- личный или семейный анамнез врожденного удлинения интервала QT или развитие аритмии по типу "torsade de points";
- клинически значимая брадикардия;
- электролитные нарушения (гипокальциемия гипомагниемия гипокалиемия);
- указания в анамнезе на гипотиреоз.

Отсутствуют данные по применению препарата Сиртуро у пациентов с желудочковыми аритмиями и недавно перенесенным инфарктом миокарда.

Терапию препаратом Сиртуро и любыми другими препаратами удлиняющими интервал QT следует прекратить если у пациента развиваются клинически значимая желудочковая аритмия или интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) > 500 мс (с подтверждением при помощи повторного ЭКГ-исследования). Следует проводить частый ЭКГ мониторинг до тех пор пока значение интервала QT не вернется к норме. В случае развития приступа кратковременной потери сознания необходимо проведение ЭКГ исследования для подтверждения удлинения интервала QT.

При совместном применении бедаквилина с препаратами вызывающими удлинение интервала QT (в частности с антибиотиками группы фторхинолонов макролидов клофазимином) следует проявлять осторожность так как нельзя исключать

аддитивный или синергетический эффект который может приводить к значительному удлинению интервала QT. В случае если совместное применение таких лекарственных препаратов с бедаквилином необходимо рекомендуется клиническое наблюдение пациента в том числе регулярный мониторинг ЭКГ (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Совместное применение с индукторами/ингибиторами CYP3A4

Следует избегать совместного применения бедаквилина и антибиотиков группы рифампицина (рифампицин рифапентин и рифабутин) или других мощных индукторов CYP3A4 назначаемых системно так как возможно снижение его системного действия (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Следует избегать одновременного приема бедаквилина с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 назначаемыми системно более 14 дней подряд так как возможно увеличение времени системного действия бедаквилина и риска возникновения нежелательных реакций. В случае необходимости более длительного (>14 суток) приема ингибиторов CYP3A4 с препаратом Сиртуро следует оценивать отношение риска к пользе такой комбинации препаратов и адекватный мониторинг возможных нежелательных реакций связанных с применением Сиртуро.

Следует назначать препарат Сиртуро совместно с лопинавиром/ритонавиром с осторожностью - только после оценки отношения риска к пользе такой комбинации препаратов и при регулярном мониторинге возможных нежелательных реакций связанных с применением Сиртуро.

Побочные эффекты:

Клинические исследования проводятся в самых разных условиях поэтому частота нежелательных побочных реакций наблюдаемых в клинических исследованиях одного препарата не может сравниваться напрямую с частотой нежелательных

реакций в клинических исследованиях другого препарата и может не отражать частоты наблюдаемой в клинической практике.

Нежелательные побочные реакции (НПР) на препарат Сиртуро были определены на основании объединенных данных по пациентам получавшим препарат Сиртуро в составе комбинированного режима противотуберкулезной терапии в проведенных контролируемых клинических исследованиях.

Нежелательные реакции на препарат Сиртуро перечислены в соответствии с системами классов органов и частотой развития (очень частые ($> 1/10$) частые (от $> 1/100$ до $< 1/10$) нечастые (от $> 1/1000$ до $< 1/100$) редкие (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$) очень редкие ($< 1/10000$):

Нарушения со стороны нервной системы (ЦНС): очень часто - головная боль головокружение;

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота рвота; часто - диарея;

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) аспартатаминотрансфераза (АСТ));

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - боль в суставах часто - боль в мышцах.

В проведенных контролируемых клинических исследованиях 2 фазы в группе пациентов получающих препарат Сиртуро в составе комбинированного режима противотуберкулезной терапии более часто в сравнении с группой плацебо были зарегистрированы следующие нежелательные явления: кровохарканье анорексия боль в грудной клетке кожная сыпь (с частотой от $> 1/100$ до $< 1/10$). Данные реакции не были идентифицированы исследователями как неблагоприятные побочные реакции.

Передозировка:

Информация о случаях намеренной или случайной острой передозировки бедаквилином отсутствует. В исследовании с участием 44 здоровых добровольцев получавших однократно 800 мг препарата Сиртуро побочные реакции соответствовали тем которые наблюдались при приеме рекомендуемой дозы (см. раздел Побочное действие).

Лечение. Опыт лечения острой передозировки препаратом Сиртуро отсутствует. В случае преднамеренной или случайной передозировки следует принимать общие меры по поддержке основных жизненно важных функций и проводить ЭКГ-мониторинг интервала QT. Неабсорбированный бедаквилин может быть удален при помощи промывания желудка и приема активированного угля. Так как бедаквилин в значительной степени связывается с белками эффективность диализа для удаления бедаквилина из плазмы будет низкой. По возможности следует продолжать клиническое наблюдение за пациентом.

Взаимодействие:

Бедаквилин *in vitro* не оказывает значимого воздействия на активность известных изоферментов семейства цитохрома P450 (см. Метаболизм).

CYP3A4 является основным изоферментом семейства цитохрома P-450 принимающим участие в метаболизме бедаквилина и образовании M2 *in vitro*. Поэтому содержание бедаквилина в плазме крови может уменьшиться при совместном применении с индукторами CYP3A4 и увеличиться при совместном назначении с ингибиторами CYP3A4.

Антибиотики группы рифампицина и другие индукторы CYP3A4

В исследовании лекарственного взаимодействия бедаквилина (300 мг однократно) и рифампицина (по 600 мг в сутки 21 день) у здоровых добровольцев AUC бедаквилина снизилась на 52%. В связи с возможностью уменьшения терапевтического эффекта бедаквилина по причине снижения его системного действия следует избегать

совместного применения бедаквилина и антибиотиков группы рифампицина (рифампицин рифапентин и рифабутин) или других мощных индукторов CYP3A4 назначаемых системно (см. раздел Особые указания).

Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4

При совместном применении кетоконазола (по 400 мг 4 суток) и бедаквилина (по 400 мг в сутки в течение 14 дней) у здоровых добровольцев AUC бедаквилина увеличилась на 22% C_{max} и C_{min} на 9% и 33% соответственно. В связи с потенциальным риском возникновения нежелательных реакций за счет увеличения системного действия бедаквилина следует избегать длительного совместного применения (более 14 дней) бедаквилина с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 назначаемыми системно .

Другие антимикробные препараты

Совместное применение бедаквилина (400 мг в сутки) с изониазидом (300 мг в сутки 5 дней)/пиразинамидом (1000 мг в сутки 5 дней) у здоровых добровольцев в течение 14 суток не вызвало клинически значимых изменений AUC бедаквилина изониазида или пиразинамида. При совместном применении препарата Сиртуро с изониазидом или пиразинамидом коррекции дозы не требуется. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с МЛУ ТБ не наблюдалось значительного влияния препарата Сиртуро на фармакокинетику этамбутола канамицина пиразинамида офлоксацина или циклосерина при их совместном применении.

Антиретровирусные препараты

В исследовании лекарственного взаимодействия между бедаквилином (400 мг однократно) и препаратом лопинавир (400 мг)/ритонавир (100 мг) в режиме приема 2 раза в сутки в течение 24 дней у здоровых добровольцев AUC бедаквилина возросла на 22%. Следует назначать препарат Сиртуро совместно с препаратом лопинавир/ритонавир с осторожностью только после оценки отношения риска к пользе такой комбинации препаратов (см. раздел Особые указания).

Совместное применение невирапина (200 мг 2 раза в сутки 4 недели) с бедаквилином (400 мг однократно) не вызывало клинически значимых изменений содержания бедаквилина в плазме крови.

Клинические данные по совместному применению антиретровирусных препаратов и препарата Сиртуро у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ ТБ отсутствуют (см. раздел Особые указания).

Препараты удлиняющие интервал QT

Информация о возможном фармакодинамическом взаимодействии между бедаквилином и препаратами удлиняющими интервал QT ограничена.

Наблюдался аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала QT при совместном применении бедаквилина с препаратами которые удлиняют интервал QT. В исследовании лекарственного взаимодействия кетоконазола и бедаквилина после повторного совместного приема препаратов наблюдалось более значительное влияние на QTс данной комбинации чем после повторного приема каждого из этих препаратов по отдельности.

Способ применения и дозы

Бедаквилин необходимо применять в комбинации с не менее чем 3 препаратами, к которым *in vitro* доказана чувствительность штамма, выделенного у пациента. Если результаты исследования лекарственной устойчивости отсутствуют (*in vitro*), бедаквилин необходимо применять в комбинации с 4 другими препаратами, к которым возможно сохранена чувствительность штамма *Mycobacterium tuberculosis*, выделенного у пациента.

Внутри, взрослым (≥ 18 лет), по 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед, далее (с 3-й по 24-ю нед) по 200 мг 3 раза в неделю (перерывы ≥ 48 ч между приемами). Общая продолжительность курса лечения — 24 недели [5]. Лекарственное средство доказало высокую эффективность при лечении больных туберкулезом с МЛУ МБТ в клинических исследованиях [23].

ФТОРХИНОЛОНЫ:

Согласно экспериментальным данным, фторхинолоны блокируют ген hERG, кодирующий быстрые потенциалзависимые калиевые каналы. Это сопровождается нарушением прохождения по ним ионизированного калия, накоплением калия в миоцитах и замедлением реполяризации клеточной мембраны. Отражением процесса и является удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Задержка реполяризации желудочков потенциально может приводить к развитию специфической желудочковой тахикардии типа «пируэт» — torsade . Опубликованный метаанализ 16 рандомизированных клинических исследований с 2005 по 2016 г. (в общей сложности 6 139 000 участников) показал, что фторхинолоны, особенно гатифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин, действительно повышали риск серьезных аритмий. Ципрофлоксацин же имел низкую аритмогенную активность и был относительно безопасен для сердца [19]. Связанный с приемом фторхинолонов риск летального исхода от сердечно-сосудистых и прочих причин, по мнению авторов аналитического материала, был частично компенсирован некоторыми особенностями этих антибиотиков: помимо антимикробных свойств, препараты этой группы оказывают иммуномодулирующее действие, а также уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, что обеспечивает дополнительные преимущества при лечении инфекций. de pointes [3]. При этом основная опасность заключается в ее частой трансформации в фибрилляцию желудочков, что ведет к потере сознания, асистолии и смерти пациента [2].

Опасность развития желудочковых аритмий повышается только у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно у женщин, при наличии врожденных и приобретенных заболеваний сердца, в том числе с нарушением проводимости, при электролитных расстройствах, а также при сопутствующем лечении препаратами, удлиняющими интервал QT, замедляющими сердечный ритм, вызывающими гипокалиемию [21].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Известно, что многие лекарственные средства (омепразол, эритромицин, кларитромицин, азитромицин и др.) могут удлинять интервал QT на ЭКГ. При комбинированном применении таких препаратов (особенно, если они оба или один из них метаболизируют в организме системой цитохром P450) может наблюдаться их взаимодействие, в результате чего удлинение интервала QT превысит допустимые колебания и может привести к появлению кардиоваскулярных побочных эффектов. Моксифлоксацин не метаболизируется системой цитохром P450 и не обладает способностью взаимодействовать с препаратами, биотрансформирующимися этой ферментной системой [25 25. Stass H., Kubitzka D.//Interaction profile of moxifloxacin. - Drugs, 1999; 58: suppl. 2: 265-266.].

В клинических исследованиях отмечалось удлинение интервала QT в пределах 4 мс или 1,2% от исходного уровня. У здоровых добровольцев диапазон колебаний интервала QT может варьировать в пределах 15-70 мс (нормальные значения интервала QT равняются 400-450 мс) [8].

В связи с тем, что в I фазе клинических испытаний при внутривенном введении моксифлоксацина отмечена пролонгация интервала QT, было детально изучено влияние препарата на сердечно-сосудистую систему.

В 11 исследованиях у 140 здоровых добровольцев мужского пола изучали влияние моксифлоксацина (однократная доза от 50 до 800 мг и 100 мг 2 раза в день, а также многократно по 600 мг 1 раз в сутки) на интервал QT на ЭКГ (в 5 исследованиях 46 добровольцев получали плацебо). При применении моксифлоксацина выявлено небольшое и бессимптомное удлинение интервала QT, существенно не отличающееся от удлинения при применении плацебо (после приема 400 мг препарата или плацебо удлинение интервала QT составило соответственно 6,9 и 3,5 мс) и не имеющее клинического значения [17].

При изучении ЭКГ у 2650 больных во время II и III фаз клинических испытаний было установлено, что удлинение интервала QT при применении моксифлоксацина

встречалось в 2,8% случаев, при применении всех препаратов сравнения - в 2,2%, а при применении кларитромицина - в 3,7%. У больных с удлинением интервала QT при применении моксифлоксацина не отмечено случаев желудочковой аритмии, эпизодов трепетания (мерцания) желудочков или смерти [14,15]. При применении моксифлоксацина и препаратов сравнения не отмечено появления аритмии или других сердечно-сосудистых побочных эффектов в результате пролонгирования интервала QT [22].

При лечении моксифлоксацином 194 больных с внебольничной пневмонией случаев удлинения интервала QT не наблюдали; при применении кларитромицина у 96-летнего мужчины препарат был отменен после 6-дневного лечения из-за удлинения интервала QT до 480 мс . В другом исследовании также не было обнаружено удлинения интервала QT на ЭКГ при лечении моксифлоксацином 473 больных с внебольничной пневмонией. При лечении 248 больных с острым синуситом не наблюдали случаев желудочковой тахикардии или трепетания (мерцания) желудочков [12,13].

При анализе побочных реакций при лечении 16007 больных с респираторными инфекциями при назначении моксифлоксацина в постмаркетинговых исследованиях не выявлено случаев аритмии или удлинения интервала QT, связанных с применением фторхинолона [18].

Проанализированы данные по влиянию моксифлоксацина и препаратов сравнения (кларитромицин, цефалексин, цефуроксим, амоксициллин) на сердечно-сосудистую систему при их применении в сочетании с другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (228 из 4008 и 199 из 3689 больных соответственно): не выявлено различий между 4 группами (моксифлоксацин и препараты сравнения изолированно, а также эти препараты в сочетании с лекарственными средствами, вызывающими пролонгацию интервала QT) в сердечно-сосудистых побочных эффектах, таких, как тахикардия, сердцебиение, аритмия, ишемия, обморок. Среди 44 больных, получавших моксифлоксацин в сочетании с вызывающими удлинение интервала QT препаратами, величина удлинения интервала

QT была меньше (1 ± 35 мс), чем среди 743 больных, получавших фторхинолон без препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (7 ± 25 мс), или среди 44 больных, получавших антибиотики сравнения в сочетании с пролонгирующими QT-интервал лекарственными средствами. Таким образом, применение моксифлоксацина в комбинации с пролонгирующими интервал QT лекарственными средствами не приводит к дополнительному удлинению интервала QT [11]. В обзоре [10] приводятся данные, свидетельствующие о том, что при электрокардиографической оценке примерно у 800 больных во время клинического изучения среднее удлинение интервала QT составило 6 мс, а при оценке переносимости препарата у более чем у 8000 больных удлинение интервала QT составило в среднем 4 мс, по сравнению с 2 мс при применении кларитромицина; клинических сердечно-сосудистых эффектов не было отмечено. В другом обзоре [9] указывается, что при применении моксифлоксацина более чем у 1 миллиона больных отмечен только один случай трепетания (мерцания) желудочков, возможно, связанный с препаратом; этот случай, представляющий трудности для интерпретации в связи с наличием многих факторов риска, наблюдался у 83-летней женщины, находившейся в отделении интенсивной терапии, с предшествующей гипокалиемией, синдромом слабости синусового узла с сердечным пейсмейкером и болезнью коронарных артерий и получавшей лечение дигоксином.

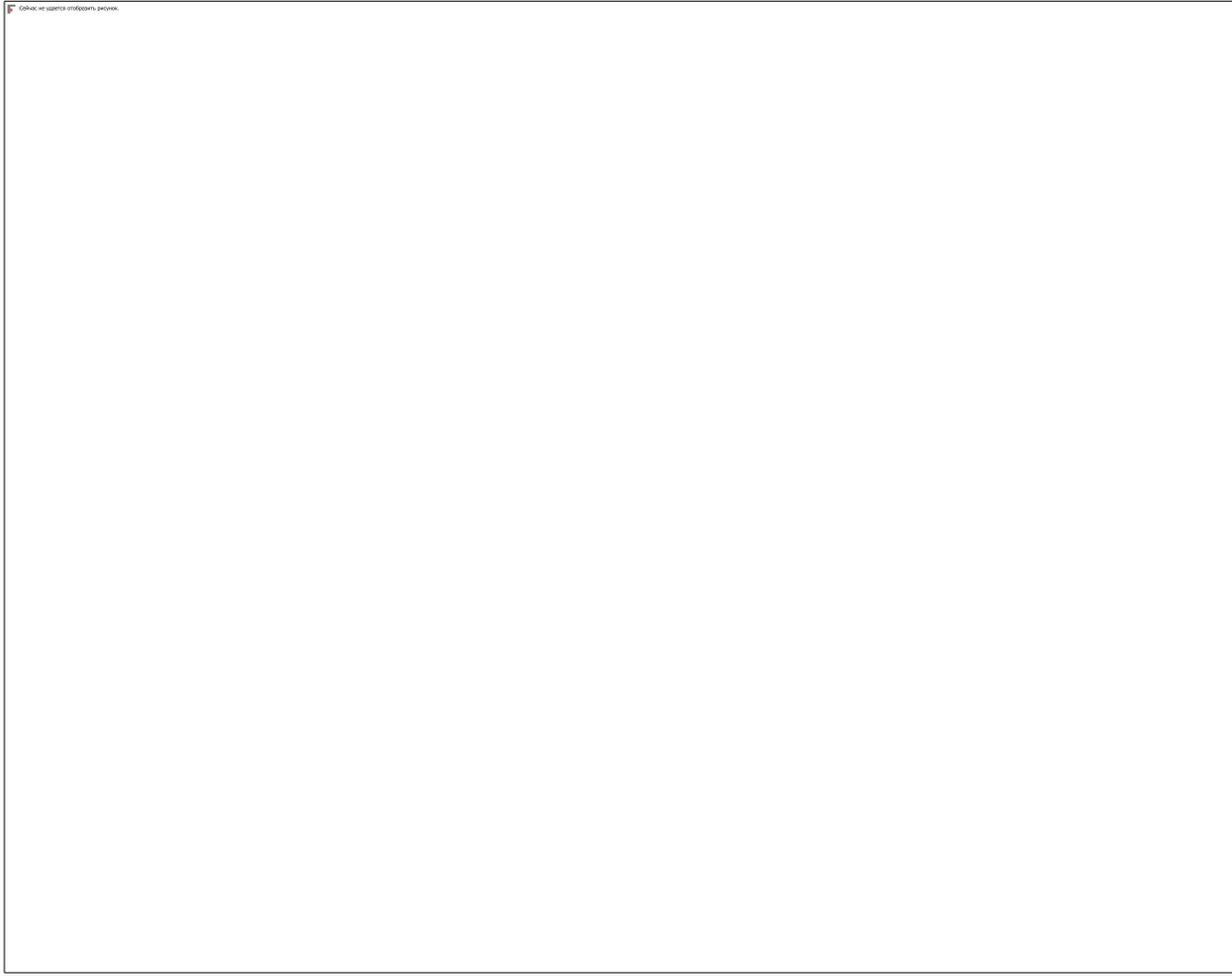
В табл. 60 приводятся сводные данные по влиянию новых фторхинолонов на интервал QT.

Несмотря на то, что моксифлоксацин не обладает потенциальной способностью удлинять интервал QT, а опыт его клинического применения у больных с предрасположенностью к развитию аритмии весьма ограничен, препарат не рекомендуется применять у больных [8]:

- с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT;
- с нарушением электролитного баланса, особенно при гипокалиемии;
- с клинически значимой брадикардией;

- с клинически значимой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса;
- с желудочковыми аритмиями в анамнезе.

Моксифлоксацин не следует применять одновременно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, особенно антиаритмическими препаратами 1А класса (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол).



Диагностика: -Исследование уровня калия и магния крови;

-ЭКГ

ЭКГ-признаки: горизонтальное снижение сегмента RS-T ниже изоэлектрической линии; сглаженный, отрицательный или двухфазный (- +) зубец T; увеличение амплитуды зубца U; увеличение длительности интервала Q-T.

Лечение:

-Режим приема ПТП без изменений;

-Диета, богатая минералами;

-При рвоте, диарее – пероральные препараты, содержащие соли калия (регидрон).
(Оральная или внутривенная регидратация);

-Добавление калия в виде препаратов: оральные таблетки с медленным высвобождением хлорида калия 1 200–3 600 мг в день в 2–3 приема (600 мг = 8 мг-экв)

-Аспаркам (панангин) по 2 таблетки 3 раза в день.

Вводить электролиты нужно как можно медленнее, под контролем артериального давления, пульса и сердечного ритма; -Магний глюконат по 1000 мг дважды в день);

-Спиронолактон по 25 мг/сут в рефрактерных случаях;

-Калий-сберегающие диуретики (можно использовать при значительных потерях калия)

Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния) Капреомицин, канамицин, амикацин, стрептомицин 1. Определить уровень калия в сыворотке крови. 2. При выявлении гипокалиемии исследовать уровень магния и кальция, креатинина, выполнить ЭКГ. 3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при необходимости. 4. Назначить диету, обогащенную калием. 5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях – парентеральное введение препаратов). 6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (< 2,5 ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон 25–50 мг/сут. 7. При удлинении QT приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (фторхинолонов, бетакавлина и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QT. 8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат

Лечение токсических побочных реакций

Профилактика токсических побочных реакций начинается с момента поступления больного в стационар с назначения комплекса витаминов и дезинтоксикационной терапии. Уменьшая интоксикационную нагрузку на различные органы и ткани, вызванную туберкулезной инфекцией, такая терапия снижает риск токсических реакций на применение противотуберкулезных препаратов. Назначение витамина В1, 6% раствор по 1,0 мл в день, позволяет предупредить развитие ототоксических осложнений на противотуберкулезные антибиотики. Витамин В6, 5% раствор 1,0 мл, устраняет негативное влияние изониазида, пиразинамида, ПАСК, этионамида. Витамин А по 1 драже в день после еды обеспечивает профилактику офтальмотоксических нарушений этамбутола; кроме того, этот витамин способствует восстановлению сурфактанта. Витамин С стимулирует деятельность коры надпочечников, обладает выраженным антиоксидантным действием, индуцирует дезинтоксикационную функцию печени, что улучшает структуру гепатоцитов. Также назначаются фолиевая кислота в дозе 400 мкг в день и комплекс поливитаминов. Если, несмотря на прием витаминов, у больного все же появились токсические реакции, дозу вышеуказанных витаминов следует увеличивать, особенно витамина В6 – до 6,0-7,0 мл и витамина С – до 2,0 граммов в сутки. Назначение антигипоксантов, антиоксидантов и ангиопротекторов наряду с положительным влиянием на патогенез туберкулезного процесса предупреждает развитие токсических реакций со стороны различных органов. Антиоксиданты устраняют нарушения в системе перекисного окисления липидов, оказывают выраженное гепатопротективное действие. Это тиосульфат натрия 30% раствор, назначаемый по 10,0 мл внутривенно в течение 20-30 дней и витамин Е по 100-200 мг в сутки per os ежедневно в течение 1 месяца или 2% раствор 1,0 мл последнего внутримышечно. Витамин Е, кроме того, устраняет нарушения желчеобразования, улучшает экскрецию желчных кислот, холестерина. Ангиопротекторы благотворно

воздействуют на стенки кровеносных сосудов, восстанавливая кровоток в различных органах: трентал по 0,2 – 3 раза в день в течение 30 дней, курантил по 0,025-0,05 – 3 раза в день в течение 30 дней, стугерон по 0,025 – 3-4 раза в день в течение 30 дней. Антигипоксантами обладают рибоксин 0,2 в суточной дозе от 0,6 до 1,2 грамма в течение 20-30 дней, пирацетам и его аналоги. В СПб НИИ фтизиопульмонологии в качестве эффективного антигипоксанта использован олифен. Кроме антигипоксанта свойства, препарат обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Его назначают в дозе 2,0 мл 7% раствора внутривенно в 400 мл изотонического раствора хлористого натрия со скоростью введения 40 капель в минуту в течение 10 дней. Затем лечение продолжают перорально по 25 – 3 раза в день в течение 20 дней. Учитывая взаимосвязь и взаимозависимость процессов гипоксии, перекисного окисления липидов и токсических поражений, показано сочетанное применение этих препаратов, например рибоксина и витамина Е; олифена, витамина Е и преднизолона.

При снижении уровня калия необходимо определять также уровень магния и кальция. Важно компенсировать сдвиги состава электролитов. При отсутствии показаний к неотложной терапии (калий сыворотки $>2,5$ ммоль/л, работа сердца не нарушена) препараты калия обычно назначают внутрь в дозе 40-120 ммоль/сут. При всех формах гипокалиемии можно назначить калия хлорид. Тяжелая гипокалиемия требует внутривенного назначения хлорида калия в дозе 40 ммоль/л.

1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (К, Са, Mg), определить тиреотропный гормон. 2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QT (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 $QT \geq 500$ мс, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QT – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательный контроль ЭКГ; после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление V_q под контролем ЭКГ.

На протяжении многих лет препаратами выбора при лечении синдрома удлиненного интервала QT являются бета-блокаторы. Эффективность бета-блокаторов у больных СУИ QT 81%. Пациентам с СУИ QT развившимся после употребления противотуберкулезных препаратов, необходим постоянный прием бета-блокаторов в сочетании с пероральными препаратами магния (бисопролол, метапролол сукцинат, небивалол, карведилол и магний В6). Описаны случаи эффективности монотерапии антагонистами кальция или в сочетании с бета-блокаторами. При неэффективности комбинации бета-блокаторов и препаратов калия, бета-блокатор можно заменить на флекаинид (100 мг), что способствует выраженной редукции желудочковой экстрасистолии, отсутствию залпов ЖТ.

Контрольные вопросы:

- 1. Перечислите возможные побочные реакции на противотуберкулезные препараты?**
- 2. как проявляются аллергические реакции на противотуберкулезный препараты?**
- 3. как проявляются токсические реакции на противотуберкулезный препараты?**
- 4. Какие препараты первого ряда обладают кардиотоксическим действием?**
- 5. Какой препарат, применяющийся при лечении лекарственного туберкулеза наиболее часто действует кардиотоксически?**
- 6. При сочетании с какими препаратами кардиотоксическое действие беквильина увеличивается?**
- 7. В чем проявляется кардиотоксическое действие беквильина?**
- 8. Перечислите фторохинолоны, имеющие кардиотоксическое влияние?**

ТЕСТЫ

1. Назовите основные причины осложнений лекарственной терапии:

- а) количество медикаментов;
- б) возраст пациентов;
- в) ненадлежащее назначение лекарств;
- г) территория проживания пациентов;
- д) самолечение.

2. Назовите причины неэффективности этиотропной терапии при туберкулезе:

- а) назначение неполных схем лечения;
- б) отсутствие приверженности больного к лечению;
- в) отсутствие лабораторного контроля за лечением;
- г) побочные реакции на химиотерапию;
- д) амбулаторное лечение больных.

3. Побочной реакцией на противотуберкулезный препарат считают:

- а) развитие аллергической реакции при введении препарата;
- б) отсутствие клинико-рентгенологического эффекта;
- в) формирование вторичной лекарственной устойчивости;
- г) развитие токсической реакции на препарат;
- д) сохранение бактериовыделения.

4. Группами риска развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты являются:

- а) больные распространенным, полидеструктивным туберкулезом;
- б) больные пожилого возраста;
- в) больные с разнообразными сопутствующими заболеваниями;
- г) беременные;

д) дети до 14 лет.

5. Группами риска развития аллергических побочных реакций являются:

- а) лица с аллергологическим анамнезом;
- б) больные инфильтративным туберкулезом легких;
- в) работники медицинских учреждений, контактирующие с лекарствами;
- г) больные, страдающие алкоголизмом и наркоманией;
- д) лица с гиперэргическими туберкулиновыми пробами.

6. Основные аллергические побочные реакции:

- а) аллергический дерматит;
- б) анафилактический шок;
- в) эритема нодозум;
- г) аллергический ринит;
- д) тромбоцитопения, гемолиз эритроцитов.

7. Передозировка противотуберкулезных препаратов может быть обусловлена:

- а) назначением препаратов без учета противопоказаний;
- б) поражением основных систем детоксикации;
- в) длительным сроком хранения препаратов;
- г) введением препаратов неформализованным способом;
- д) синергизмом действия химиопрепаратов.

8. Препараты группы ГИНК обладают:

- а) гепатотоксичностью;
- б) нейротоксичностью;
- в) кардиотоксичностью;
- г) нефротоксичностью;
- д) ототоксичностью.

9. Самый «тяжелый» для печени противотуберкулезный препарат — это:

- а) рифампицин;
- б) этионамид;
- в) изониазид;
- г) ципрофлоксацин;
- д) пиразинамид.

10. Основные клинические симптомы гепатотоксичности — это:

- а) синдром увеличенной печени;
- б) диспептический синдром;
- в) кожные поражения;
- г) болевой синдром;
- д) дизурические явления.

11. Беременным противопоказано назначение:

- а) ГИНК;
- б) рифампицина;
- в) циклосерина;
- г) этамбутола;
- д) ПАСК.

12. Ломефлоксацин нельзя назначать вместе с:

- а) ГИНК;
- б) рифампицином;
- в) этамбутолом;
- г) пиразинамидом;
- д) амикацином.

13. Перхлорзон нельзя назначать одновременно с:

- а) ПАСК;
- б) этионамидом;
- в) офлоксацином;

- г) тиацетазоном;
- д) циклосерином.

14. Для профилактики побочных токсических реакций назначают:

- а) витамины;
- б) антиоксиданты;
- в) антигипоксанты;
- г) ингибиторы протеаз;
- д) глюкокортикоидные гормоны.

15. Ремаксол оказывает следующее действие:

- а) гепатопротективное;
- б) дезинтоксикационное;
- в) кардиотропное;
- г) иммуностимулирующее;
- д) антиоксидантное.

16. Бедаквилин рекомендуется назначать на:

- а) 6 месяцев
- б) 4 месяца
- в) 8 месяцев
- г) 9 месяцев

17. В интенсивной фазе индивидуализированного IV режима рекомендуется назначение комбинации, одновременно включающей не менее _____ эффективных препаратов с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя

- а) 4-х
- б) пяти
- в) семи
- г) шести

18. Всемирная организация здравоохранения рекомендует фторхинолоны
- а) для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний
 - б) в качестве препаратов второго выбора как условно рекомендуемые
 - в) в качестве препаратов третьего ряда для лечения экстермальной лекарственной резистентности
 - г) в том случае, если режим не может быть составлен из более эффективных препаратов
19. К нежелательным явлениям, регистрируемым при назначении бедаквилина, в первую очередь относят:
- а) кардиотоксичность
 - б) гепатотоксичность
 - в) нейротоксичность
 - г) нефротоксичность
20. Рекомендуется в интенсивной фазе стандартного IV режима химиотерапии назначение комбинации препаратов
- а) Lfx, Bd, Lzd, Cs, E
 - б) H, R, E, Am, Fq
 - в) Lfx, Am, Cs, Pt, Pas
 - г) Mр, Km, Ptol, Lzd, Cs

Литература:

1. Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов // Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения 2015 с.64
2. Булка КА, Николаев АВ, Салухов ВВ, Барсуков АВ, Кицышин ВП. Нарушения ритма сердца при антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2016;(4):235-9
3. Карпов ОИ. Проблема кардиотоксичности фторхинолонов в клинической практике. Лечащий врач. 2006;(2). [Karpov OI. The problem of cardiotoxicity of fluoroquinolones in clinical practice. Lechashhij vrach = Attending physician. 2006;(2) 28

4. Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95,

5.. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>

6. Тайжанова Д.Ж., Романюк Ю.Л.

Синдром удлиненного интервала QT: Вопросы диагностики и лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.-2015.-№3-2.С.218-221.

7. А.А.Шурыгин Выявление и профилактика побочных реакций на противотуберкулезные препараты Зав. кафедрой фтизиопульмонологии д.м.н. Пермь 2014,32 с

8. Avelox. Moxifloxacin hydrochloric!. Monograph. - Bayer, 2000

9. Ball P.//Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. - J.Antimicrob. Chemother., 2000; 45 (5): 557-559

10. Bertino J., Fish D.//The safety profile of the fluoroquinolones. - Clin. Therap., 2000; 22 (7): 798-816.]

11. . Hollister A.S., Haverstock D., Choudhri S. //Moxifloxacin has a favourable cardiovascular safety profile in patients taking concomitant QTc prolonging drugs. - 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother. .Toronto, 2000; Abstracts: N 818

12. Klossek J.M., Arvis P. and study group.//Moxifloxacin versus trovafloxacin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a multinational double-blind, randomised study. - 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrei, 2000; Posters: N M 178.

13. Klossek J.M. and the sinusitis study group.//Moxifloxacin versus trovafloxacin in the

- treatment of acute sinusitis. - 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid, 2000; Abstracts: N M 178. In: Spanish J.Chemother., 2000; 13: suppl. 2
14. Kubin R, Meyer J.M., Kruesmann F. et al.//Moxifloxacin - a safety update from 26 clinical studies. - 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid, 2000; Posters: N M 171.
15. Kubin R, Meyer J.M., Kruesmann F. et al.//Moxifloxacin - a safety update from 26 clinical studies. - 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid, 2000; Abstracts: N M 171. In: Spanish J. Chemother., 2000; 13: suppl. 2.
16. Kubin R, Reiter C.//Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies. - 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., Toronto, 2000; Abstracts: N 820
17. Kubitzka D., Delesen H.//Influence of oral moxifloxacin on the QTc interval of healthy volunteers. - 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., Toronto, 2000; Abstracts: N811
18. Landen H., Moeller M., Tillotson G.S. et al.//Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. - J.Intern. Med. Res., 2001; 29: 51-60.
- 19.. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>
20. Man I., Murphy J., Ferguson J.//Fluoroquinolone phototoxicity: a comparison of moxifloxacin and lomefloxacin in normal volunteers. -J.Antimicrob. Chemother., 1999; 43: suppl. B: 77-82
21. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: a risk perspective. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(11):1198-206. <https://doi.org/10.1002/jcph.553>
22. Springsklee M., Reiter C., Meyer J.//Safety and tolerability profile of moxifloxacin (MXF). - Eur. Congr. Clin. Microbiol. Inf. Dis.,1999; Posters: N Po208.

23. Pym A. S., Diacon A. H., Tang S. J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., de Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., Van Baelen B., van Heeswijk R. P., Dannemann B. TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 564-574.].