

Клиническое ведение нежелательных явлений

1 Периферическая нейропатия

Может вызываться следующими противотуберкулезными препаратами: Lzd, Cs/Trd, H, S, Km, Cm, H, FQ, Pto/Eto, E

Другие возможные причины: d4T, ddI

- Периферическая нейропатия – это распространенное при лечении РУ-ТБ нежелательное явление, обусловленное токсичностью препарата для нервов периферической нервной системы.
- Все пациенты, принимающие Cs/Trd, должны принимать 50–100 мг пиридоксина (пиридоксин в дозах более 100 мг может вызывать периферическую нейропатию, поэтому в настоящее время нормой считаются дозы, сниженные по сравнению с применявшимися ранее).
- Периферическая нейропатия крайне распространена у пациентов, принимающих линезолид. В одном клиническом исследовании линезолида клинически значимой периферической нейропатией страдало 55% пациентов.
- Пункционная биопсия кожи, исследования проводимости нервов и другие специализированные тесты представляют собой золотой стандарт, но не являются необходимыми для диагностики.
- Согласно Группе специалистов по клиническим исследованиям СПИД (ACTG), Краткий скрининг на периферическую нейропатию (КСПН) может использоваться для диагностики периферической нейропатии при наличии у пациента типичных симптомов (онемение, покалывание, жжение, боль), а также сниженной чувствительности к вибрации в больших пальцах ног или сниженном коленном рефлексе.
- При оценке симптомов пациента с помощью КСПН (см. 1-й этап в описании КСПН) следует оценить, указывает ли симптом на нейропатическую боль. Несмотря то, что ее сложно точно определить, а у разных пациентов она проявляется по-разному, нейропатическая боль часто описывают как «жгучую», «электрическую», «покалывающую» и «простреливающую». Она может варьироваться от постоянной боли до периодической острой простреливающей боли. Согласно описаниям, боль чаще всего возникает без раздражающего воздействия, но может усугубляться различными стимулами.
- Оценка периферической нейропатии у маленьких детей может быть затруднена. К симптомам периферической нейропатии у маленьких детей относятся плач при ходьбе или действиях кистями рук, потирании или пошлепывании кистей рук и стоп ног, плач при надевании носков и/или обуви, затруднения при ходьбе, хватании предметов или манипуляциях с игрушками. Маленьким детям следует при каждом визите проводить тест с моноволоком или тест булавочного укола на кистях рук и стопах ног, также следует оценивать рефлексы.

После того, как поставлен диагноз периферической нейропатии, для оценки следует использовать индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии (см. 1 этап в описании КСПН).

Таблица 8. Клиническое ведение периферической нейропатии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Парестезия (жжение, покалывание и т. п.)	Легкий дискомфорт: лечение не требуется; индекс	Умеренный дискомфорт; требуется ненаркотическая анальгезия; и/или	Сильный дискомфорт; или требуется наркотическая анальгезия,	Инвалидизирующая; или не поддающаяся наркотической анальгезии

	субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 1–3.	индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 4–6.	приводящая к улучшению симптомов; и/или индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 7–10.	
Действие	Отмена Cs/Trd, высоких доз Н, а также Lzd. При облегчении симптомов рассмотреть вопрос о повторном назначении этих препаратов. Рассмотреть вопрос о повторном назначении Lzd в более низкой дозе (300 мг в день или 600 мг три раза в неделю). Если Cs/Trd или высокие дозы Н не являются необходимыми в данной схеме, рассмотреть вопрос о приостановке применения этих препаратов.	Отмена Cs/Trd, высоких доз Н, а также Lzd. Если симптомы ослабевают, а указанные препараты необходимы для данной схеме, рассмотреть вопрос о повторном назначении Cs/Trd или высоких доз Н. Повторное назначение Lzd не проводить. Обеспечить симптоматическое лечение, как указано ниже.	То же, что для 2-й степени.	То же, что для 2-й степени.
* См.: NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007.				

Предлагаемая стратегия ведения:

- Многие пациенты испытывают облегчение при приостановке применения препаратов, вызывающих НЯ, особенно при легкой степени тяжести симптомов.
- Нейропатия, вызываемая линезолидом, распространена при продолжительном применении, часто крайне болезненна и носит необратимый характер. Поэтому при развитии симптомов нейропатии (2-я или более высокая степень) линезолид следует немедленно отменить и больше не назначать. Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения.

- У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией избегать назначения d4T или ddI в сочетании с циклосерином/теризидоном или линезолидом ввиду повышенного риска периферической нейропатии.
- Симптоматическое лечение:
 - Нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен могут помочь облегчить симптомы.
 - Для лечения нейропатической боли традиционно используются трициклические антидепрессанты; однако ввиду их способности удлинять интервал QT (а также повышать риск аритмии) их лучше избегать при применении схем лечения с исключительно пероральным приемом препаратов, предусматривающих назначение средств, также удлиняющих интервал QT. Кроме того, трициклических антидепрессантов следует избегать пациентам, принимающим линезолид, чтобы избежать риска серотонинового синдрома.
 - Карбамазепин может эффективно облегчать боль и другие симптомы периферической нейропатии. Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и не должен применяться вместе с бедаквилином или деламанидом.

Краткий скрининг на периферическую нейропатию (КСПН)

Этап 1. Оценка субъективных симптомов

Попросите пациента оценить тяжесть каждого симптома по шкале от 01 (легкий) до 10 (крайне тяжелый) для правой и левой стопы и ноги. Укажите оценку каждого симптома в столбцах, помеченных «П/Р» (правая нижняя конечность) и «Л/Л» (левая нижняя конечность).

В норме	Легкий ----- Тяжелый									
00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

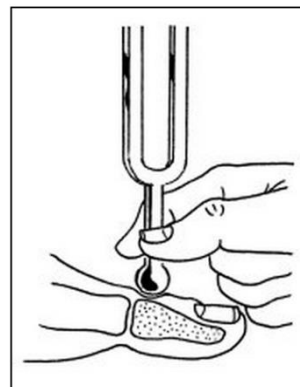
Симптомы	П	Л
а. Острая или тупая боль или жжение в стопах, ногах		
б. Покалывание в стопах, ногах		
с. Онемение (утрата чувствительности) в стопах, ногах		

Для определения индекса субъективной тяжести сенсорной нейропатии использовать самую высокую из полученных оценок симптомов.

Индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии	Степень тяжести
00	0
01 – 03	1
04 – 06	2
07 – 10	3

Этап 2. Оценка восприятия вибрации

Сведите концы камертона на 128 Гц так, чтобы их стороны едва соприкасались. Поместите вибрирующий камертон на костный выступ на руке или запястье пациента, чтобы убедиться, что пациент узнает вибрацию или «гул» камертона. Снова сведите концы камертона так, чтобы их стороны едва соприкасались. Немедленно после этого осторожно, но плотно прижмите камертон к верхней части дистального межфалангового сустава одного большого пальца ноги и начните отсчет секунд. Попросите испытуемого сказать вам, когда вибрация прекратится. Повторите для большого пальца другой ноги. На следующей диаграмме показано, в какой точке следует коснуться камертоном (адаптировано по материалам издания International Working Group on the Diabetic Foot, Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic [Международная рабочая группа по диабетической стопе. Практическое руководство по лечению и профилактике диабетической стопы], 2007).



Восприятие вибрации	Результат	Баллы
Ощущается > 10 с	В норме	0
Ощущается 6–10 с	Легкое снижение	1
Ощущается < 5 с	Умеренное снижение	2
Не ощущается	Сильное снижение	3

Этап 3. Оценка глубоких сухожильных рефлексов

Когда пациент находится в сидячем положении, исследователь одной рукой надавливает на подушечку стопы, производя тыльное сгибание стопы до 90°. Затем неврологическим молоточком исследователь ударяет по ахиллову сухожилию. Сухожильный рефлекс ощущается рукой как сгибание стопы в направлении подошвы, возникающее с небольшой задержкой после удара по ахиллову сухожилию. Прежде чем классифицировать рефлекс как отсутствующий, следует прибегнуть к усиливающему приему, попросив пациента сильно сжать кулак перед проведением испытания.

Ахиллов рефлекс	Баллы
Отсутствует	0
Гипоактивен	1
Глубокие сухожильные рефлекс в норме	2
Гиперактивен	3
Клонус	4

Диагноз периферической нейропатии можно поставить, если индекс субъективной тяжести нейропатии больше 0 и выявлена как минимум одна аномалия с двух сторон (нарушение чувства вибрации или нарушение глубокого сухожильного ахиллова рефлекса). Однако для оценки используется только индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии (этап 1 КСПН).

2 Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Lzd

Другие возможные причины: AZT, котримоксазол

- Для оценки того, является ли анемия нормоцитарной, микроцитарной или макроцитарной, полезным параметром является средний объем эритроцитов (MCV). Макроцитарная анемия с большей вероятностью вызывается AZT, однако AZT может вызвать и нормоцитарную анемию.
- Если пациент страдает тромбоцитопенией или нейтропенией, она с большей вероятностью может быть вызвана линезолидом. Ее может вызывать и AZT, но в более редких случаях.

- Миелосупрессия очень распространена у пациентов, получающих линезолид. В одном клиническом испытании линезолида приблизительно у 18% пациентов, принимавших линезолид, возникла клинически значимая миелосупрессия.
- Анемия может быть вызвана острой кровопотерей (скрытое желудочно-кишечное кровотечение из-за язвы желудка).
- Анемия может развиваться и по другим причинам (ТБ, дефицит железа и т. д.), однако во время лечения это менее вероятно, особенно если у пациента наступает клиническое улучшение.

Таблица 9. Клиническое ведение миелосупрессии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Анемия	10,5 - 9,5 г/дл	9,4 - 8,0 г/дл	7,9 - 6,5 г/дл	< 6,5 г/дл
Снижение кол-ва тромбоцитов	99 999–75 000 /мм ³	74 999–50 000 /мм ³	49 999–20 000 /мм ³	< 20 000 /мм ³
Снижение кол-ва лейкоцитов	< НГН–3000/мм ³	< 3000–2000/мм ³	< 2000–1000/мм ³	< 1000/мм ³
Пониженное абсолютное число нейтрофилов	1500–1000/мм ³	999–750/мм ³	749–500/мм ³	< 500/мм ³
Действие	Тщательный контроль, рассмотреть вопрос о снижении дозы Lzd (300 мг в день или 600 мг три раза в день).	Тщательный контроль, рассмотреть вопрос о снижении дозы Lzd (300 мг в день или 600 мг три раза в день). При нейтропении 2-й степени немедленно отменить Lzd.	Немедленно отменить Lzd. При нейтропении 3-й степени рассмотреть вопрос о назначении эритропоэтина (по возможности). После снижения токсичности до 1 степени снова назначить Lzd в сниженной дозе.	Немедленно отменить Lzd. Рассмотреть вопрос о гемотрансфузии или назначении эритропоэтина. После снижения токсичности до 1-й степени снова назначить в сниженной дозе.

* См.: NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007.

Предлагаемая стратегия ведения:

1. При 3 или 4 степени немедленно отменить препарат, вызывающий НЯ; при 1-й и 2-й степени рассмотреть вопрос о снижении дозы.

2. При подозрении на то, что анемия на фоне приема линезолида сопровождается железодефицитной анемией, следует определить запасы железа в организме, а при диагностировании дефицита железа – провести соответствующее лечение. Если анализ на дефицит железа провести нельзя, можно провести эмпирическую терапию дефицита железа. Следует учесть, что при пероральном приеме железо может связываться с FQ и снижать его всасывание. Препараты железа и FQ следует принимать с интервалом не менее 3 часов.
3. Необходимо регулярно проводить общий анализ крови.
4. При доступности эритропоэтина следует рассмотреть вопрос о его использовании при анемии 3-й степени. (Большинство программ ведения анемии, обусловленной токсическим действием линезолида, не предполагает применение эритропоэтина, однако, согласно отдельным свидетельствам, дает хорошие результаты.)
5. При тяжелой миелосупрессии необходимо госпитализировать пациента и рассмотреть вопрос о гемотрансфузии (или применении эритропоэтина).
6. В случае окончательной отмены линезолида следует рассмотреть назначение дополнительных противотуберкулезных препаратов.

Эритропоэтин (ЕРО)

Лечение эритропоэтином не показано пациентам, которым требуется немедленная коррекция анемии (4-я степень). В этом случае следует рассмотреть возможность гемотрансфузии. Для оценки эффекта лечения следует еженедельно проводить общий анализ крови. Перед началом терапии необходимо добиться достаточного контроля над артериальным давлением, и необходимо наблюдать за ним во время терапии. В любом случае лечение эритропоэтином следует отменить при уровне гемоглобина более 12 г/дл. Эритропоэтин неэффективен при существенном дефиците железа.

Противопоказания

Лечение эритропоэтином следует проводить с осторожностью при наличии следующих факторов:

- Отсутствие лечения, недостаточное лечение или недостаточный контроль над гипертензией
- Эпилепсия
- Тромбоцитоз
- Хроническая печеночная недостаточность
- Гиперкалиемия

Форма выпуска

Эпоэтин альфа, предварительно наполненные шприцы по 10 000 МЕ или 40 000 МЕ/мл, хранить в условиях холодильной цепи (2–8 °C).

Дозировка

Эпоэтин альфа: 150 МЕ/кг три раза в неделю или 450 МЕ/кг один раз в неделю, подкожно или внутривенно.

3 Удлинение QT-интервала

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx

Другие возможные причины:

Удлинение интервала QT могут вызвать многие другие препараты. К ним относятся: эритромицин, кларитромицин, хинидин, кетоконазол, флуконазол и антипсихотики – все они сопряжены с

определенным риском, в том числе галоперидол, хлорпромазин и рисперидон. Удлинение интервала QT также могут вызвать многие противорвотные средства (ондансетрон/гранисетрон, домперидон), метадон и некоторые антиретровирусные препараты, а также генетические факторы, в т. ч. синдром удлиненного интервала QT и гипотиреоз.

- При наличии у пациента клинических симптомов кардиотоксичности (тахикардии, обморока, сердцебиения, слабости или головокружения) необходимо проверить ЭКГ. Следует проверить интервал QT и исключить аритмию.
- QTс рассчитывается по формуле Fridericia, которая позволяет ввести поправку на частоту сердечных сокращений и характеризуется большей точностью при малой и большой частоте сердечных сокращений, чем другие поправочные формулы.

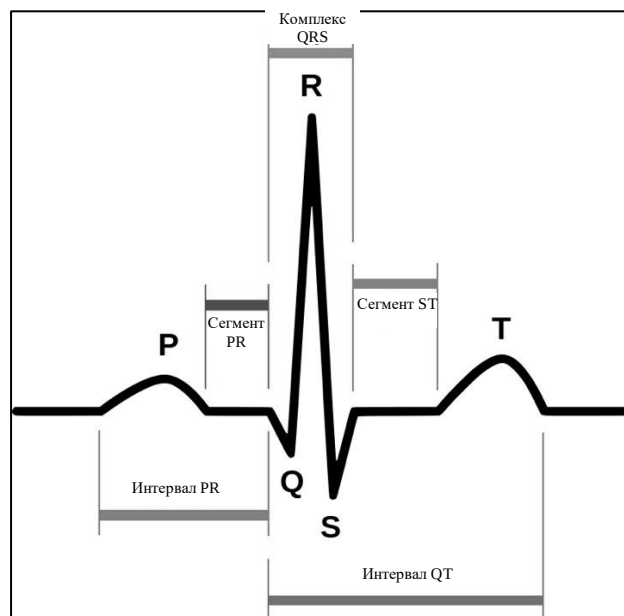
$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Где:

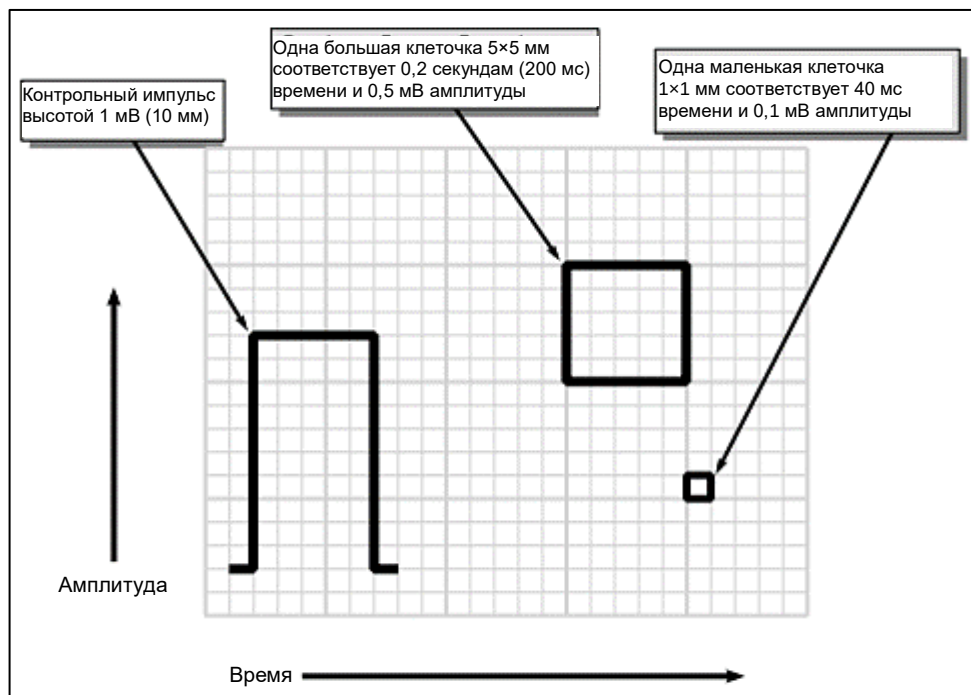
QTcF – скорректированный интервал QT

QT – время между началом комплекса QRS и концом зубца Т

RR – время между началом одного комплекса QRS и началом следующего комплекса QRS

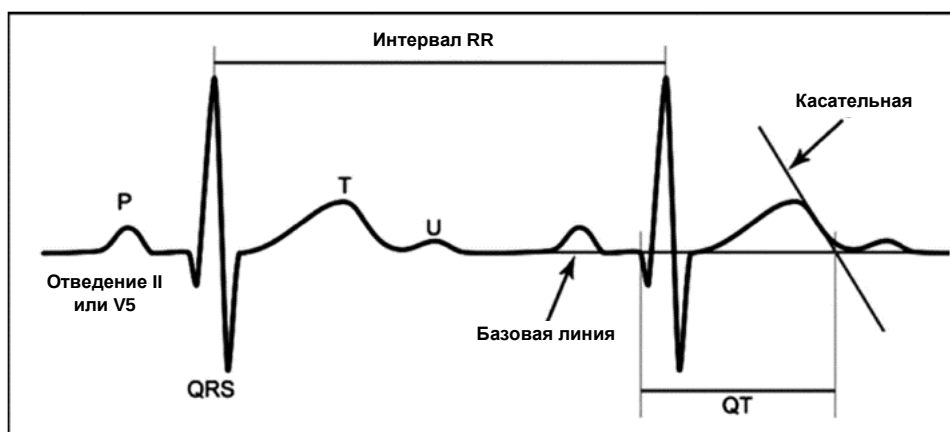


- Необходимо откалибровать аппарат ЭКГ, чтобы обеспечить соответствие следующим напряжениям и скоростям:



Процедура измерения RR и интервала QT

- Зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях:
 - Чтобы обеспечить отсутствие артефактов, необходимо убедиться, что во время регистрации ЭКГ в 12 отведениях пациент расслаблен. Следует использовать подходящие электроды, а кожу пациента при необходимости следует очистить.
 - Установить скорость развертки равной 25 мм/с. Это позволит использовать стандартные процедуры калибровки и измерения интервала QT.
- Вручную провести измерение RR и интервалов QT (эти интервалы показаны на рис.1):
 - Интервал QT следует измерить вручную, предпочтительно по показаниям одного из отведений, накладываемых на конечности, которое лучше всего показывает конец зубца Т на ЭКГ в 12 отведениях.
 - Конец зубца Т часто лучше всего виден в отведении II или V5. Сначала следует попытаться измерить интервал QT в этих отведениях.
 - Если в отведении II или V5 конец зубца Т виден плохо, то исследователь должен самостоятельно оценить, в каком отведении конец зубца Т виден лучше всего.
 - Интервал QT следует измерять от начала комплекса QRS до конца зубца Т.
 - При нерегулярном сердечном ритме (т. е. фибрилляции желудочков) можно усреднить интервал QT за период 3–5 сердечных сокращений. QTcF рассчитывается для каждого из 3–5 сокращений, затем рассчитывается среднее арифметическое QTcF этих сокращений.
 - Волну U, возможно соответствующую поздней реполяризации клеток в средней части миокарда, следует учитывать при измерении, только если она настолько велика, что на вид сливается с зубцом Т. На рисунке ниже показано, как определить начало зубца Q и конец зубца Т, прочертив базовую линию и касательную к ниспадающей части зубца Т.
 - Каждая миллиметровая (малая) горизонтальная клеточка соответствует **0,04 с (40 мс)**; при этом жирные линии образуют более крупные клетки по 5 мелких клеточек и, таким образом, соответствуют интервалу **0,20 с (200 мс)**. Подсчитайте количество клеточек, приходящихся на интервал QT, а затем умножьте их количество на 40 мс. Если начало зубца Q или конец зубца Т приходится на середину клеточки, оцените его положение до ближайшей четверти клеточки.



- Скорректируйте интервал QT на частоту сердечных сокращений:
 - Для стандартизации мы будем использовать формулу Fridericia для внесения поправок на ЧСС. Формула Fridericia дает более точные результаты при малой и большой частоте сердечных сокращений, чем другие методы внесения поправок.
 - QTcF можно определить по формуле Fridericia в том числе с помощью калькулятора, однако клиницистам рекомендуется использовать другие методы, как менее чреватые ошибками. Одним из таких методов является использование номограммы QTcF, представленной ниже.
 - Еще проще и быстрее, чем номограмма, работают приложения для мобильных телефонов (напр., Android, iPhone), позволяющие рассчитать QTcF с использованием минимальных усилий. Одно из них – QTc Calculator для телефонов под управлением Android (Google Play). Эти приложения требуют от пользователя ввести интервал QT и интервал RR, после чего по ряду формул будет рассчитан интервал QTc. Необходимо выбрать верные единицы (напр., мм или мс), а также верную формулу.
 - Сравните скорректированное значение, рассчитанное вручную, с результатами, которые дает аппарат ЭКГ (если в нем есть функция автоматического расчета скорректированного интервала QT). Если разница составляет более 20 мс, повторите измерения вручную. Проводимые вручную измерения служат «золотым стандартом».
- Запишите интервал RR, ЧСС и интервал QTcF в карте пациента:
 - Интервал RR измеряется в секундах.
 - Запишите ЧСС, определенный аппаратом ЭКГ, если он позволяет определять этот параметр автоматически, или определите его, измерив интервал RR и разделив на него число 60 (ЧСС = 60/интервал RR в секундах).
 - Запишите интервал QTcF, рассчитанный согласно приведенным выше инструкциям.

Как пользоваться номограммой QTcF

1. Найдите ЧСС или интервал RR пациента в верхней части таблицы.
2. Найдите измеренный интервал QT (нескорректированный) в левой части таблицы.
3. Найдите соответствующий рассчитанный интервал QTcF в ячейке под ЧСС (или RR) и справа от интервала QT. Запишите рассчитанный интервал QTcF на бланке ЭКГ endTB.

Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)		45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
Интервал R- R (с)		1,33	1,20	1,09	1,00	0,92	0,86	0,80	0,75	0,71	0,67	0,63	0,60	0,57	0,55	0,52	0,50	0,48	0,46	0,44	0,43	0,41	0,40
Интервал QT (мс)	300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
	310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
	320	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
	330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
	340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
	350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
	360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
	370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
	380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
	390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
	400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
	410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
	420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
	430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
	440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
	450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
	460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
	470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
	480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
	490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
	500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
	510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
	520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	627	636	646	655	664	673	681	690	698	706
	530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719
	540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
	550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
	560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
	570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
	580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
	590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
	600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

Таблица 10. Клиническое ведение пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Удлинение скорректированного QT-интервала на кардиограмме	QTcF 450–480 мс#	QTcF 481–500 мс#	QTcF ≥ 501 мс без симптомов серьезной аритмии#	QTcF ≥ 501 или изменение на >60 мс относительно исходного состояния и один из следующих симптомов: пируэтная тахикардия или полиморфная желудочковая тахикардия, либо симптомы серьезной аритмии#
Действие	Более пристальное наблюдение, ЭКГ не реже одного раза в неделю, пока QTcF не вернется до степени 1 или ниже. При необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Более пристальное наблюдение, ЭКГ не реже одного раза в неделю, пока QTcF не вернется до степени 1 или ниже. При необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Отменить препараты, предположительно вызвавшие НЯ. Госпитализация, при необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Отменить препараты, предположительно вызвавшие НЯ. Госпитализация, при необходимости – восполнение дефицита электролитов.

* NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events [Общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института онкологии], v.4.03 14-Jun-2010.

При регистрации нескольких ЭКГ в один и тот же день для определения степени следует использовать среднее всех измеренных значений QTcF.

Анализ и восполнение дефицита электролитов сыворотки:

- При обнаружении удлиненного интервала QT необходимо определить концентрацию калия (K⁺), ионизированного кальция (Ca⁺⁺) и магния (Mg⁺⁺). Если анализ на ионизированный кальций и магний провести невозможно, следует назначать эмпирическое лечение препаратами магния во всех случаях обнаружения гипокалиемии (низкого содержания калия).
- Нарушения водно-электролитного баланса на фоне мКРЛ с исключительно пероральным приемом препаратов чаще всего обусловлены рвотой или диареей, так как инъекционные препараты не используются. Необходимо оценить тяжесть рвоты и диареи и назначить соответствующее лечение.

- При выявлении 3-й или 4-й степени понижения концентрации калия необходима неотложная медицинская помощь с заместительной терапией и частыми анализами на калий (часто – ежедневно или несколько раз в день), чтобы определить, изменяется ли его концентрация в нужном направлении.

Предлагаемая стратегия ведения:

1. Немедленная отмена всех препаратов, удлиняющих интервал QT. АРТ обычно не отменяют, за исключением случаев, когда состояние пациента очень нестабильно.
2. При 3-й степени – госпитализация, рассмотреть непрерывный контроль ЭКГ. Госпитализировать следует в лечебное учреждение, где имеется возможность лечения пируэтной тахикардии.
3. Провести анализ на электролиты, тактика ведения описана выше.
4. Провести анализ на ТТГ и назначить лечение гипотиреоза при его наличии.
5. По достижении стабильного состояния (интервал QTcF менее 450, электролиты в норме) можно снова назначить важнейшие противотуберкулезные препараты, удлиняющие интервал QT:
 - Если пациент принимает удлиняющие интервал QT препараты, не являющиеся противотуберкулезными, рассмотреть их временную отмену.
 - Если пациент принимает моксифлоксацин, рассмотреть его замену на левофлоксацин.
 - Если пациент принимает клофазимин, рассмотреть его отмену, если он не является необходимым для применяемой схемы лечения.
 - Если пациент принимает бедаквилин, который считается необходимым для применяемой схемы, рассмотреть возможность повторного введения этого препарата в схему лечения при одновременной приостановке применения всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT (за исключением отмены АРТ, которую, как правило, не приостанавливают при ведении пациентов с удлинением интервала QT).
 - Если пациент принимает деламаид, который считается необходимым для применяемой схемы, рассмотреть возможность повторного введения этого препарата в схему лечения при одновременной приостановке применения всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT (за исключением отмены АРТ, которую, как правило, не приостанавливают при ведении пациентов с удлинением интервала QT).

4 Поражение зрительного нерва (неврит зрительного нерва)

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Lzd, E, Eto/Pto, рифабутин, H, S

Другие возможные причины: ddi

- Неврит глазного нерва – это воспаление глазного нерва, которое в конце концов приводит к необратимой потере зрения. Первым симптомом неврита глазного нерва обычно является потеря способности различать красный и зеленый цвета. Лучшим способом проверки этой способности является тест Исихары. К другим симптомам относится центральная скотома.
- Из всех противотуберкулезных препаратов линезолид с большим отрывом является самой распространенной причиной неврита глазного нерва. В клиническом исследовании линезолида у 18% пациентов в конце концов развился неврит глазного нерва, чаще всего – после четырех месяцев терапии.
- Пациенты с диабетом подвержены повышенному риску неврита оптического нерва. Ведение таких пациентов должно включать в себя в качестве профилактической меры пристальный контроль концентрации глюкозы. Пациенты на поздней стадии болезни почек также подвержены повышенному риску неврита оптического нерва.
- Формальная оценка остроты зрения у маленьких детей может быть затруднена, и следует использовать скрининговые исследования, соответствующие возрасту пациента. Остроту зрения также можно оценить по слежению за объектами, особенно при использовании ярких предметов или игрушек. К симптомам снижения остроты зрения у детей могут относиться

столкновения со стенами или другими предметами, спотыкание и неспособность схватить или найти предметы.

Таблица 11. Клиническое ведение пациентов с поражением глазного нерва в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Поражение глазного нерва	Бессимптомное; только клинические или диагностические наблюдения	Ограничение остроты зрения пораженным глазом: 20/40 [6/12] или лучше	Ограничение остроты зрения пораженным глазом: Хуже, чем 20/40 [6/12], но лучше, чем 20/200 [6/60]	Слепота пораженного глаза: 20/200 [6/60] или хуже
Действие	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.

* NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events [Общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института онкологии], v.4.03 14-Jun-2010.

Предлагаемая стратегия ведения:

- Препарат, подозреваемый в качестве причины НЯ (линезолид или этамбутол), повторно не назначать.
- Направить пациента к офтальмологу для немедленного обследования и ведения.
- Состояние при неврите глазного нерва, как правило, улучшается после отмены вызвавшего его препарата, если неврит удастся достаточно рано купировать.
- Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения.

5 Повышение уровня печеночных ферментов (гепатотоксичность)

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Z, H, Cfz, PAS, Eto/Pto, Bdq, FQ, Amx/Clv

Другие возможные причины: вирусный гепатит (А, В, С), NVP, многие другие препараты, алкоголь

Гепатит характеризуется тошнотой, рвотой, желтухой, желтушностью склер, окрашиванием мочи в чайный цвет, светлым цветом стула и ухудшением аппетита на фоне повышенных результатов функциональных проб печени.

- Легкое повышение ферментов печени (особенно в исходном состоянии) может быть сопряжено с ТБ, а не являться нежелательным эффектом терапии.
- Гепатотоксичность, вызванная лекарствами, как правило исчезает после отмены подозреваемого препарата.
- При сопутствующей ВИЧ-инфекции причиной гепатотоксичности может служить котримоксазол.
- Гепатотоксичность NVP обычно возникает вскоре после начала его приема и сопровождается гриппоподобными симптомами, с сыпью или без таковой. Она также может проявиться поздно

в виде изолированного гепатита без системных симптомов. Пациентам, перенесшим гепатотоксичность NVP, его не следует назначать повторно.

- Хронический алкоголизм является важной причиной гепатотоксичности у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Таблица 12. Клиническое ведение пациентов с повышенным уровнем ферментов печени в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
АЛТ (СГПТ)	> ВГН – 3,0 × ВГН	> 3,0 – 5,0 × ВГН	> 5,0 – 20,0 × ВГН	> 20,0 × ВГН
АСТ (СГОТ)	> ВГН – 3,0 × ВГН	> 3,0 – 5,0 × ВГН	> 5,0 – 20,0 × ВГН	> 20,0 × ВГН
Действие	Продолжать лечение по прежней схеме. Пациентов необходимо наблюдать до исчезновения (возврата к исходному значению) или стабилизации повышения уровня АСТ/АЛТ.	Продолжать лечение по прежней схеме. Пациентов необходимо наблюдать до исчезновения (возврата к исходному значению) или стабилизации повышения уровня АСТ/АЛТ.	Отмена всех препаратов, в т. ч. противотуберкулезных; еженедельное проведение ФПП. Лечение можно возобновить после исчезновения симптомов токсичности.	Отмена всех препаратов, в т. ч. противотуберкулезных; еженедельное проведение ФПП. Лечение можно возобновить после исчезновения симптомов токсичности.

* NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events [Общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института онкологии], v.4.03 14-Jun-2010.

Предлагаемая стратегия ведения:

- Возобновление противотуберкулезной терапии после возврата уровня ферментов печени к исходному уровню. Применение противотуберкулезных препаратов следует возобновлять последовательно, добавляя каждый следующий препарат каждые 3–4 дня. Наименее гепатотоксичные препараты следует добавлять первыми, контролируя результаты функциональных проб печени после каждого нового препарата.
- Следует рассмотреть вариант окончательной отмены препарата, для которого НЯ наиболее вероятны, если он не является необходимым для данной схемы. Это часто справедливо для пиразинамида, если исходя из истории болезни его эффективность менее вероятна. Рассмотреть другие противотуберкулезные средства в качестве дополнения схемы лечения.
- Если алкоголь считается фактором, способствующим гепатотоксичности, то для того, чтобы помочь пациенту воздерживаться от алкоголя, может потребоваться лечение алкоголизма.

6 Гипокалиемия

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Cm, Km, Am, S

Возможные причины из числа препаратов АРТ: TDF (редко)

Другие причины: рвота, диарея

- Гипокалиемия и гипомагниемия часто протекают бессимптомно.
 - В умеренно тяжелых случаях возможна утомляемость, миалгия, спазмы, парестезия, слабость нижних конечностей, изменение поведения или настроения, сонливость и спутанность сознания.
 - При тяжелых нарушениях возможна тетания, паралич и угрожающая жизни аритмия сердца.
- Гипокалиемия и гипомагниемия распространены у пациентов, получающих лечение от МЛУ-ТБ. Распространенными причинами у пациентов с МЛУ-ТБ являются:
 - Рвота и диарея
 - Нефротоксичность инъекционных препаратов с поражением канальцев (вероятно, более распространена в случае капреомицина, чем аминогликозидов). Ни один из препаратов, часто используемых в КСЛ с исключительно пероральным приемом, не вызывает потерю электролитов и не обладает токсичностью для почечных канальцев.
- Составы препаратов хлорида калия для приема внутрь в разных странах и у разных производителей различаются. В условиях ограниченности ресурсов распространены версии с замедленным высвобождением. Количество калия часто отличается от дозировки таблетки. Так, в таблетке препарата Slow-K массой 200 мг содержится 8 мэкв калия.
 - Пероральные препараты калия и магния следует принимать за 2 часа до или через 4–6 часов после приема фторхинолонов, так как они могут помешать всасыванию фторхинолонов.
 - Препараты калия для приема внутрь могут вызвать тошноту и рвоту. Препараты магния для приема внутрь могут вызвать диарею.
- Следует рекомендовать получать калий с пищей. Хорошими источниками являются бананы, апельсины и помидоры.

Таблица 13. Клиническое ведение гипокалиемии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипокалиемия	3,4–3,0 ммоль/л	2,9–2,5 ммоль/л	2,4–2,0 ммоль/л, или требуется интенсивная заместительная терапия либо госпитализация	< 2,0 ммоль/л, либо аномальный уровень калия с парезом, кишечной непроходимостью или угрожающей жизни аритмией
Действие	Приступить к заместительной терапии препаратами калия внутрь. Проверить уровень магния в сыворотке, при необходимости проводить замещение.	Приступить к активной заместительной терапии препаратами калия внутрь. Проводить заместительную терапию препаратами магния по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами

			магния и других электролитов по мере необходимости.	магния и других электролитов по мере необходимости.
--	--	--	---	---

* См.: NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007.

Таблица 14. Клиническое ведение гипوماгнемии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипомагниемия	0,70–0,60 ммоль/л	0,59–0,45 ммоль/л	0,44–0,30 ммоль/л	< 0,30 ммоль/л
Действие	Приступить к заместительной терапии препаратами магния внутрь.	Приступить к активной заместительной терапии препаратами магния внутрь.	Приступить к заместительной терапии препаратами магния в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами других электролитов по мере необходимости.	Приступить к заместительной терапии препаратами магния в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами других электролитов по мере необходимости.

* См.: NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale [Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США (NIAID), шкала степени тяжести], Nov-2007.

Предлагаемая стратегия ведения:

1. Часто контролировать концентрацию калия, магния и кальция в сыворотке крови при рвоте/диарее, а также у пациентов, получающих инъекционные препараты.
2. Пациентов с рвотой и диареей проверять на наличие симптомов обезвоживания. Немедленно приступить к пероральной или внутривенной регидратации, продолжать до восстановления объема плазмы крови.
3. Восполнять дефицит калия и магния.
 - Гипокалиемия может трудно поддаваться коррекции, если одновременно не проводится коррекция гипوماгнемии.
 - При невозможности проверки концентрации магния в сыворотке назначать эмпирическую заместительную терапию магния глюконатом 1000 мг перорально 2 раза в день во всех случаях гипокалиемии.
4. Во всех случаях выявления нарушений электролитного баланса сыворотки крови (1–4 степени) как можно скорее зарегистрировать электрокардиограмму, затем проводить ЭКГ еженедельно, пока концентрация калия и других электролитов не придет в норму.

5. У пациентов с признаками удлинения интервала QT на фоне гипокалиемии 2-й или более высокой степени отменить препараты, удлиняющие интервал QT.

Таблица 15. Заместительная терапия препаратами калия

Концентрация калия (ммоль/л)	Дозировка	Частота контроля
> 3,4	Отсутствует	Ежемесячно
3,3–3,4	Общая доза 40 ммоль п/о, разделенная на 2–3 приема в день	Ежемесячно
2,9–3,2	Общая доза 60–80 ммоль п/о, разделенная на 3 приема в день	Еженедельно
2,7–2,8	60 ммоль п/о каждые 8 часов	1–2 дня
2,5–2,6	80 ммоль п/о каждые 8 часов	Ежедневно
< 2,5	10 ммоль/ч в/в и 80 ммоль п/о каждые 6–8 часов	Через 1 час после инфузии, каждые 6 часов с в/в заместительной терапией

Примечание: нормальным препаратом калия хлорида для инфузии является 40 ммоль (3 ампулы) на 1 л NaCl 0,9%, инфузию проводить в течение 4 часов. Не превышать скорость инфузии 10 ммоль/ч (250 мл/ч). Калия хлорид 10% (100 мг/мл) ампулы = 1 г на ампулу = 13,4 ммоль. Калия хлорид, таблетки с контролируемым высвобождением 600 мг = 8 ммоль/таблетку.

Таблица 16. Заместительная терапия препаратами магния

Концентрация магния (ммоль/л)	Суммарная суточная доза	Частота контроля
> 0,70 или более	Отсутствует	Ежемесячно
0,60–0,70	1000–1200 мг	Ежемесячно
0,45–0,59	2000 мг	1–7 суток
< 0,45	3000–6000 мг	Ежедневно

Примечание: количества более 2000 мг как правило вводятся в/в или в/м. Нормальным препаратом является магния сульфат 2 г на 100 мл или 4 г на 250 мл физиологического раствора. Не превышать скорость инфузии 150 мг/мин (2 г в 100 мл в течение 1–2 часов, 4 г в 250 мл в течение 2–4 часов).

7 Гипотиреоз

Возможные причины из числа противотуберкулезных препаратов: Eto/Pto, PAS

Возможные причины из числа препаратов АРТ: d4T

- Ни один из препаратов, часто используемых в КСЛ с исключительно пероральным приемом, не обладает тиреотоксичностью, однако пациент мог принимать тиреотоксичные противотуберкулезные препараты ранее.

- Этионамид (или протионамид) и PAS оказывают непосредственное токсическое действие на щитовидную железу, мешая синтезу ее гормонов. Частота возникновения гипотиреоза точно неизвестна, однако он, вероятно, более распространен, чем принято считать.
- Симптомы у пациентов могут возникнуть уже через несколько недель после начала приема соответствующих препаратов.
- К симптомам гипотиреоза относятся утомляемость, сонливость, непереносимость холода, сухость кожи, грубость волосяного покрова и запор, а также депрессия и неспособность сконцентрировать внимание. При обследовании можно обнаружить тиреомегалию и запаздывание глубоких сухожильных рефлексов.
- При первичном гипотиреозе диагноз подтверждается при уровне ТТГ сыворотки, меньшем 10,0 мЕ/л, что указывает на подавление синтеза гормонов щитовидной железы. Какие-либо другие тесты функции щитовидной железы (напр., свободный Т4, Т3) для постановки диагноза и контроля лечения не нужны.
- Есть данные о том, что у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией субклинический гипотиреоз может вызываться некоторыми препаратами АРТ, особенно ставудином (d4T).
- Гипотиреоз может приводить к удлинению интервала QT. При выявлении гипотиреоза следует проверить ЭКГ и в случае обнаружения удлиненного интервала QT или аритмии направить пациента на госпитализацию и соответствующее лечение.

Таблица 17. Клиническое ведение гипотиреоза в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипотиреоз	Бессимптомное течение; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательства не показаны	Имеются симптомы; показана заместительная терапия гормонами щитовидной железы; ограничения инструментальных действий по самообслуживанию (ADL)	Тяжелые симптомы; ограничение инструментальных действий по самообслуживанию; показана госпитализация	Угрожающие жизни последствия; показано немедленное вмешательство
Действие	Продолжать применение противотуберкулезных препаратов.	Продолжать применение противотуберкулезных препаратов. Назначить тироксин.	Продолжать применение противотуберкулезных препаратов. Назначить тироксин.	Отменить противотуберкулезные препараты. Назначить тироксин.

* NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events [Общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института онкологии], v.4.03 14-Jun-2010.

Предлагаемая стратегия ведения:

- Большинству взрослых пациентов с гипотиреозом требуется 100–150 мкг левотироксина в день.
 - Молодым здоровым взрослым пациентам можно начинать лечение с дозы 75–100 мкг в день.
 - Пациентам старшего возраста следует начать лечение с дозы 50 мкг в день.
 - Пациентам с существенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – с дозы 25 мкг в день.
- У детей тироксин выводится из организма быстрее, чем у взрослых, поэтому суточные дозы при заместительной терапии могут быть выше.
 - Дети (4–15 лет): 4 мкг/кг/день (максимальная доза – 200 мкг).
 - Младенцы (1–3 года): 10–15 мкг/кг/день (максимальная доза – 200 мкг).
- Контролировать ТТГ каждые 1–2 месяца, увеличивать дозу на 25–50 мкг, пока уровень ТТГ не придет в норму. У пожилых пациентов и пациентов с болезнями сердца дозу следует корректировать медленнее.
- При отмене этионамида/протиноамида или PAS гипотиреоз обратим. Как следствие, заместительную терапию гормонами щитовидной железы можно прекратить через несколько месяцев после окончания лечения МЛУ-ТБ.