



Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА НОВЫЕ ПТП И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

ДУБОСАР Е.В., ОРДИНАТОР КАФЕДРЫ ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Проблемы туберкулеза на современном этапе:
полиморбидность, химиорезистентность
Донецк 2021г.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Появление больных с быстро прогрессирующими формами туберкулеза, возрастание вирулентности возбудителя и его лекарственной устойчивости, возникновение осложнений химиотерапии в виде неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) заставляют искать новые подходы к лечению больных туберкулезом

Эффективность новых противотуберкулезных препаратов зависит не только от их антимикобактериального действия, которое достаточно точно можно определить еще на доклиническом этапе исследований, но и от безопасности их многомесячного приема в составе поликомпонентного режима этиотропной терапии у больных туберкулезом

Плохая переносимость ПТП приводит к досрочному самовольному прекращению приема препаратов больными туберкулезом, снижению дозы ПТП, временной или полной их отмене и является одной из причин, способствующих снижению эффективности лечения

Применение ПТП в лечении туберкулеза

2012г



2000г



2014г

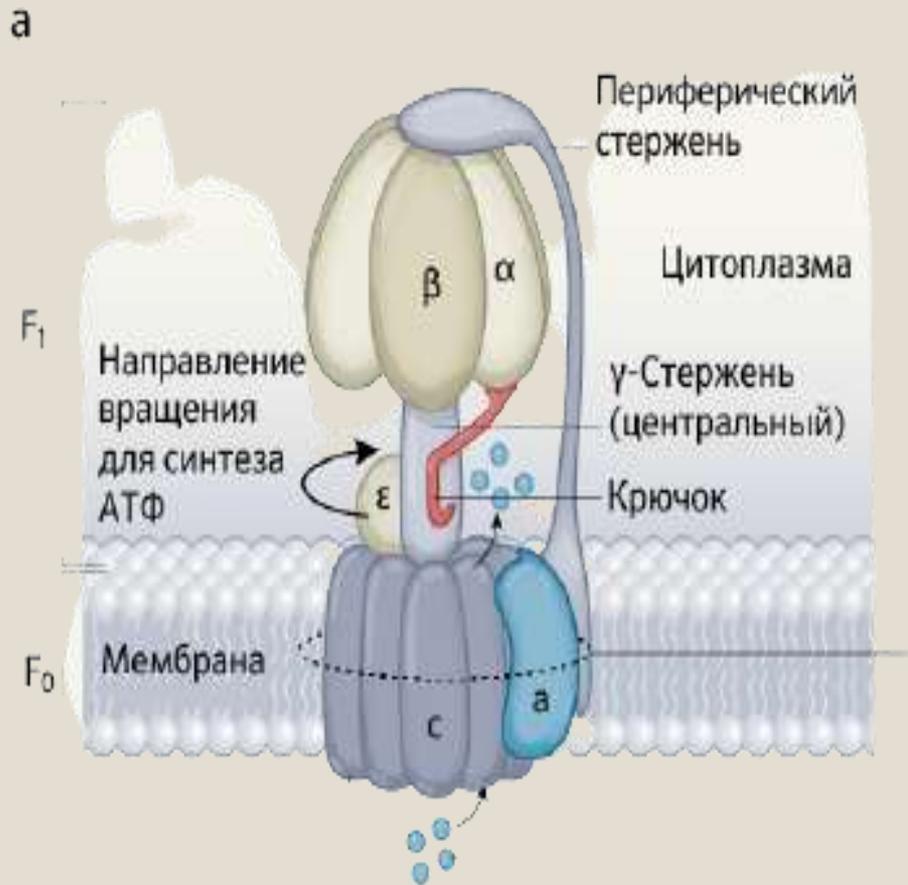
2011г



Бедаквилин/Сиртуро (Vdq)

Препарат нового поколения для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, широко применяется в лечении больных туберкулезом, в т. ч. в нашей стране, показывая высокую клиническую эффективность и безопасность

Механизм действия: оказывает бактерицидное действие, специфически ингибируя протонную помпу 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

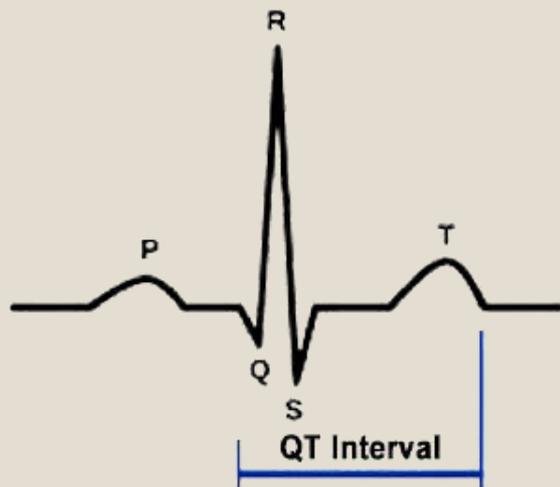


Механизм действия Бедаквилина

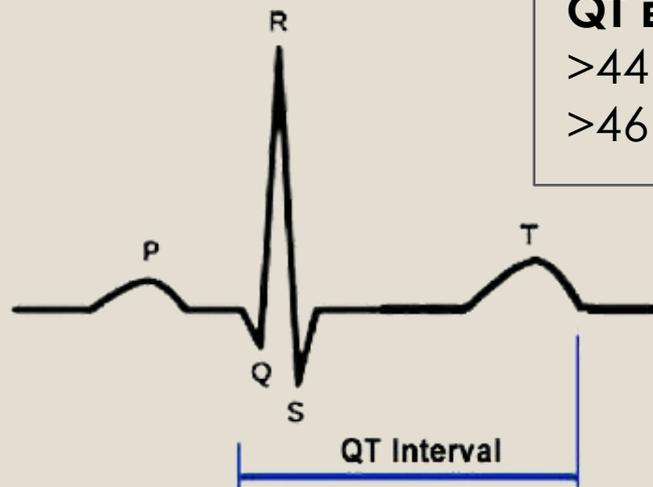
Бедаквилин может влиять на сердечную проводимость (удлинение интервала QT)

В редких случаях удлинение интервала QT может приводить к серьезному (еще реже — смертельному) нарушению (учащению) сердечных сокращений — желудочковой тахикардии

Regular ECG



Long QT



QT в норме

>44 для мужчин

>46 для женщин



Терапию бетаквилином следует прекратить, если у пациента развивается клинически значимая желудочковая аритмия или интервал QT с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF) превышает 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

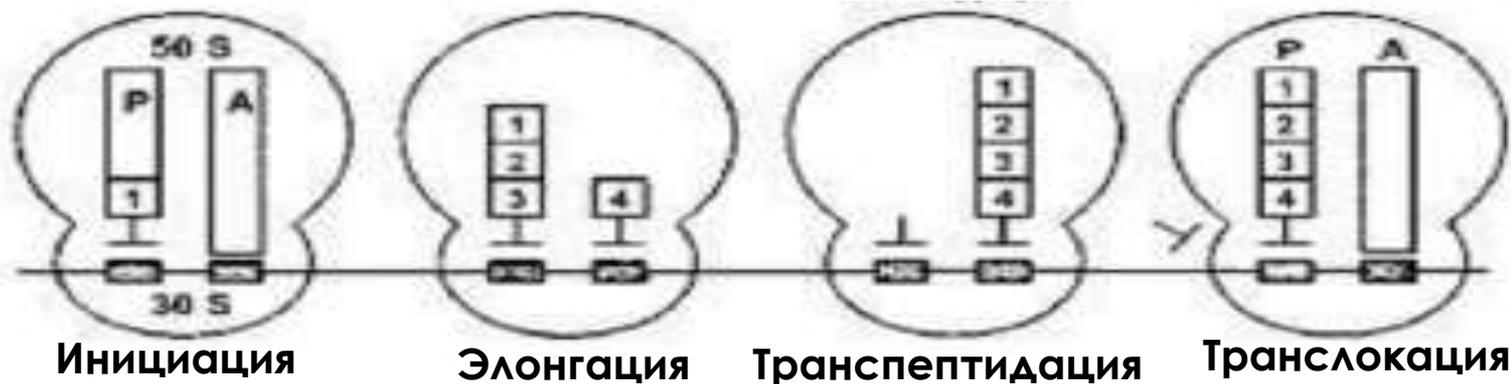
В случае развития приступа кратковременной потери сознания необходимо проведение ЭКГ-исследования для подтверждения удлинения интервала QT

Линезолид (Lzd)

Антибиотик класса оксазолидинонов

Механизм действия: Действует бактериостатически

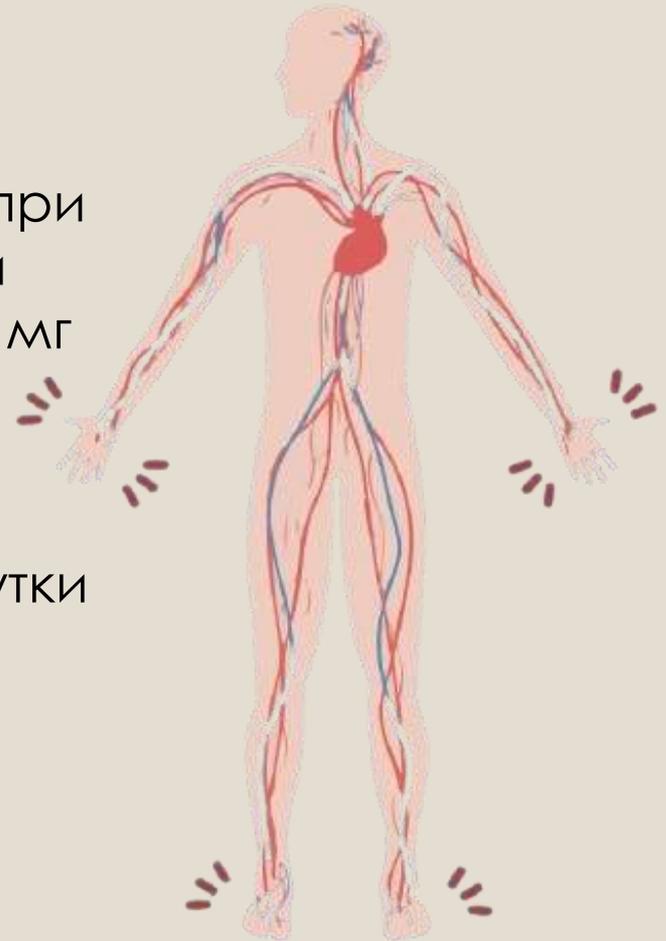
Линезолид связывается с бактериальными рибосомами, предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S — важного компонента процесса трансляции при синтезе белка



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛИНЕЗОЛИДА

При приеме линезолида довольно часто наблюдаются такие побочные реакции, как миелосупрессия (угнетение кроветворения) и различные нейропатии

В таких случаях рекомендуется прекратить прием линезолида, а при нормализации показателей крови возобновить его прием с дозы 300 мг под контролем показателей общего анализа крови и в дальнейшем предусмотреть двукратный прием препарата в сутки (300 мг каждые 12 ч) с целью предупреждения повторного возникновения неблагоприятной побочной реакции



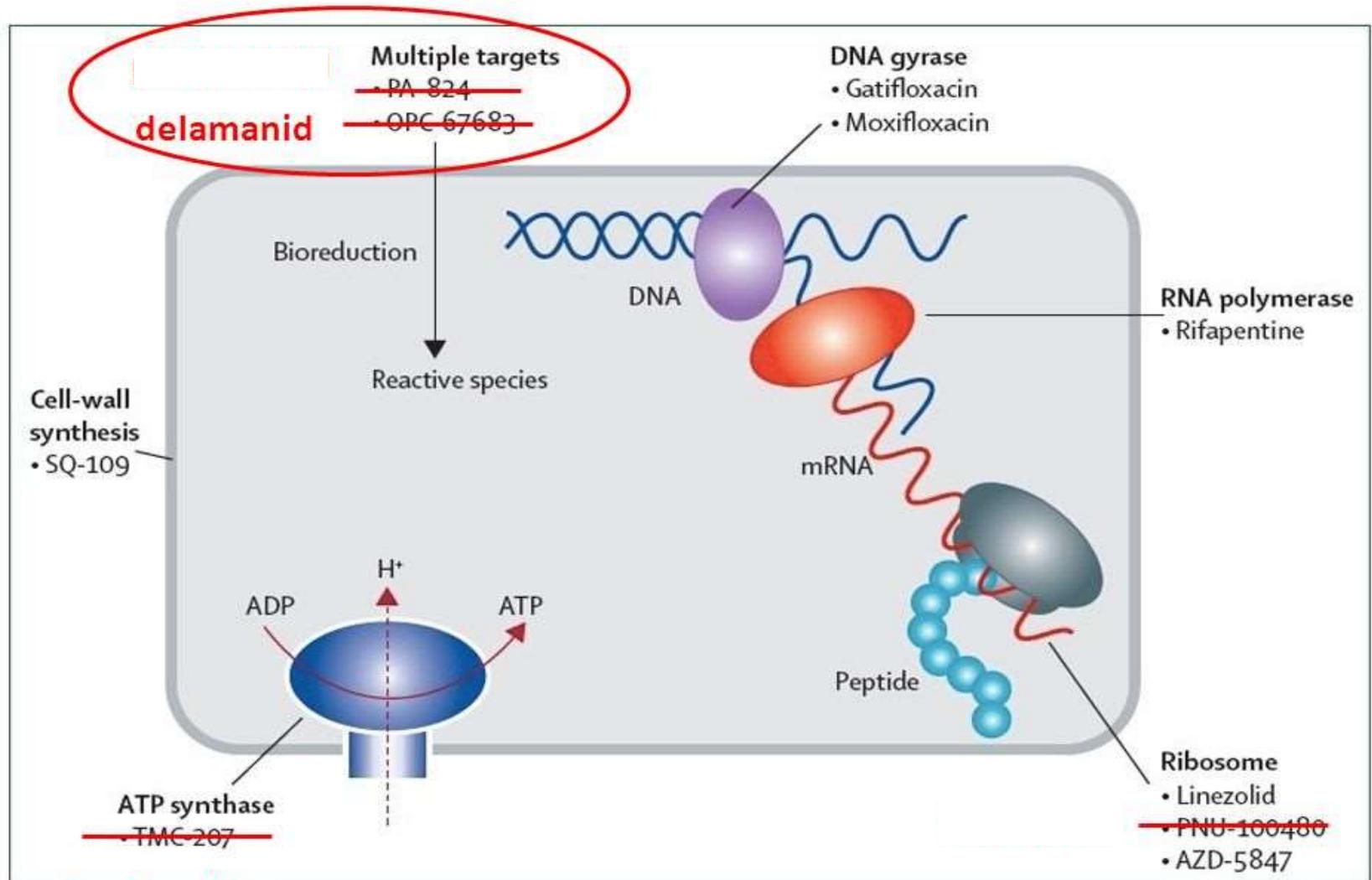
Деламанид / Дельтиба (Dlm)

Противотуберкулезное средство, производное нитродигидро-имидазооксазола

Механизм действия : ингибирует синтез компонентов бактериальной стенки – кетомиколовой и метоксимиколовой кислот

Действует бактерицидно

Деламанид аккумулируется внутри макрофагов. Это означает, что препарат оказывает бактерицидный эффект не только в отношении активных, но и «дремлющих» внутриклеточно локализованных МБТ



Механизм действия Деламанида

Наиболее серьезным побочным эффектом является удлинение QT, которое может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма (желудочковая тахикардия, внезапная смерть)

В таких случаях необходимо проводить электрокардиографический контроль. При развитии удлинения интервала QT необходима немедленная отмена препарата. Возможность его возвращения в состав терапии следует рассматривать только после нормализации продолжительности интервала QT



Клофазимин (Cfz)

Замещенный иминофеназиновый краситель

Механизм действия: ингибирует транскрипцию с помощью связывания гуанина в микобактериальной ДНК

Препарат присоединяется узкой комплементарный участке микобактериальной ДНК, чем блокирует функцию репликации молекулярной цепи и вызывает торможение транскрипции

Действует бактериостатически

Кожа пациентов, принимающих клофазимин, приобретает красноватую или темно-коричневую окраску на незащищенных от света участках, особенно у пациентов с бледной кожей

Отмечают также изменение цвета волос, конъюнктивы, роговицы, слезной жидкости, пота, мокроты, мочи и кала. Позже их первоначальная окраска восстанавливается, хотя цвет кожи часто остается измененным до конца лечения. Возможны сухость кожи, ихтиоз, зуд, фотосенсибилизация.

В таких случаях необходима коррекция дозы препарата или полная его отмена.



Новые ПТП, которые не включены в схемы лечения туберкулеза в ДНР

Перхлозон®

Малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта

Механизм действия окончательно не установлен, изучение продолжается



Из ПР могут наблюдаться:

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, потеря сознания, нейропсихические реакции (агрессия, депрессия)

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления

Со стороны пищеварительной системы: боль в эпигастральной области, повышение активности "печеночных" трансаминаз, тошнота, рвота

Аллергические реакции: зуд, сыпь, гиперемия кожи, токсико-аллергические реакции, ангионевротический отек

При развитии аллергических реакций рекомендуется отменить препарат

В случае развития других вышеперечисленных побочных реакций следует рассмотреть возможность снижения дозы до 400 мг/сутки или отмены препарата

Претоманид

Механизм действия: действует бактериостатически, блокирует синтез миколевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза
Обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты



В высоких концентрациях нарушает синтез белка микробной клетки и действует бактерицидно

Из ПР наиболее часто встречается периферическая нейропатия

В таких случаях требуется незамедлительная отмена препарата + консультация невропатолога

МАКОЗИНОН

Механизм действия: ингибирует фермент клеточной стенки микобактерий декапренил-b-D-рибозо-1-эпимеразу в наномолярных концентрациях
Действует бактерицидно и бактериостатически

Из ПР были зарегистрированы только аллергические реакции
Изучение продолжается

Безопасность и высокая переносимость препарата также подтверждены в рамках исследований безопасности, переносимости и ФК макозинона у здоровых добровольцев, проводимых некоммерческим фондом «Инновационные лекарства для туберкулеза»

Выводы

Противотуберкулезные препараты оказывают множество побочных действий на различные органы и системы человеческого организма

Знание этих нежелательных реакций и методов их купирования необходимы не только фтизиатрам, но и врачам всех специальностей

Благодарю за внимание!

