

Алгоритмы предупреждения и купирования побочных реакций

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых средств для лечения туберкулеза. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже возникают гипотиреоз, нейropsychические расстройства и нефротоксические реакции (приложение А3.6).

Основные мероприятия по предупреждению побочного действия противотуберкулезных препаратов включают:

- тщательный сбор общего и фармакологического анамнеза, обследование пациента перед началом химиотерапии;
- оценку индивидуального риска развития неблагоприятных побочных реакций;
- формирование режима и подбор доз препаратов с учетом возраста, массы тела, факторов риска, сопутствующей патологии;
- обучение пациента;
- назначение терапии сопровождения (препаратов для коррекции сопутствующей патологии и медикаментозной профилактики побочного действия препаратов) с учетом лекарственных взаимодействий и принципа минимизации лекарственной нагрузки;
- определение индивидуальной схемы мониторинга побочных реакций в процессе химиотерапии.

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии.

Большинство неблагоприятных побочных реакций проявляются преимущественно клиническими симптомами, в связи с чем при проведении химиотерапии важен ежедневный контроль жалоб пациента и физикальных симптомов. Для диагностики неблагоприятных реакций используют также лабораторные и инструментальные методы исследования, проводимые регулярно в ходе химиотерапии и «по требованию», при развитии симптомов неблагоприятной побочной реакции.

Перед началом химиотерапии также проводят:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование популяций лимфоцитов, просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов; определение цветового показателя; оценка гематокрита; исследование уровня общего гемоглобина в крови);
- общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи);
- анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови);
- исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови;

- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови перед назначением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората**;
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза);
- исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ;
- исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида** [301]
- мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ);
- осмотр врачом-офтальмологом перед назначением этамбутола**, линезолида**;
- прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и проведение тональной аудиометрии перед назначением канамицина**, #амикацина (15 мг-20 мг/кг), капреомицина**
- прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный перед назначением линезолида**.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с МЛУ-ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов и антибиотиков [302, 303].

Во время химиотерапии для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование популяций лимфоцитов, просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов; определение цветового показателя; оценка гематокрита; исследование уровня общего гемоглобина в крови),
- общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) – в интенсивной фазе не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- анализ крови биохимический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови) – в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови – ежемесячно при назначении пипразинамида**;

- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови перед назначением тироуреидоиминометилпиридиния перхлората**, аминосалициловой кислоты**, протионамида** каждые 2 месяца;
- исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови перед назначением режима химиотерапии МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ, ШЛУ ТБ ежемесячно;
- исследование уровня альбумина в крови перед назначением деламанида** [278];
- тональная аудиометрия ежемесячно;
- мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ) (с расчетом интервала QT) ежемесячно.

При наличии жалоб и/или сопутствующей хронической патологии может потребоваться выполнение ультразвукового исследования.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (врача-уролога, врача-акушера-гинеколога, врача-хирурга, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-гастроэнтеролога, врача-невролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-терапевта, врача-травматолога-ортопеда, врача-онколога, врача-инфекциониста, врача-стоматолога, врача общей практики (семейного врача), врача-нефролога, врача-нейрохирурга, врача-пульмонолога, врача-клинического фармаколога, врача-психиатра, врача-психиатра-нарколога, медицинского психолога и др.) [331, 332].

Для предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций начинать лечение больных туберкулезом с коморбидной патологией необходимо постепенно, начиная с одного препарата. При удовлетворительной переносимости, следующий препарат вводится в схему через 48 часов и так до достижения полной схемы лечения.

Приложение А3.6 Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Канамидин** (Km), #амикацин** (Am)	Ототоксичность Вестибулотоксичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения Оценка жалоб на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, выявление нистагма	Тональная аудиометрия ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Нефротоксичность	Оценка симптомов олигурии, жажды, отеков, сонливости, тошноты	Общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) ежемесячно исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня мочевины в крови, расчет клиренса креатинина, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови,—исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно; у пациентов группы риска (в том числе лица старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Капреомицин** (См)	Нарушения состава электролитов (гипокалиемиа, гипокальциемиа, гипомagneмиемиа)	Оценка жалоб на общую слабость, сонливость, сердцебиение, парестезии лица и конечностей, мышечные спазмы, слабость в ногах, полиурию, психоэмоциональную неуравновешенность	Исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно; внеплановый контроль при рвоте и диарее, выявлении изменений при мониторингировании электрокардиографических данных (ЭКГ) (удлинении интервала QTc)	Диета, обогащенная калием, кальцием, магнием (при отсутствии противопоказаний)
	Нефротоксичность	Оценка жалоб на олигурию, жажду, отеки, сонливость, тошнота	Общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочи; определение удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальное исследование мочи; определение белка в моче; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмолярности мочи; обнаружение эритроцитов (гемоглобина) в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) ежемесячно исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня мочевины в крови, расчет клиренса креатинина, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно; у пациентов группы риска (в том числе лица старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Ототоксичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения	Тональная аудиометрия ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Удлинение интервала QTc. Нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических (ЭКГ) данных (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и >мсек по Фредерику мониторингирование электрокардиографических (ЭКГ) данных следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Контроль исследования уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция в крови ежемесячно.	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторингировании электрокардиографических данных (ЭКГ)
Левифлоксацин** (Lfx), #Моксифлоксацин** (Mfx), Спарфлоксацин** (Sfx)	Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий	Не требуются	Избегать совместного приема с преднизолоном**
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови при частой диарее, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль общего (клинического) анализа крови, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile) при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема препаратов для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности Противодиарейные микроорганизмы

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	Фотосенсибилизация	Оценка состояния кожных покровов, выявление гиперемии и зуда открытых участков кожи	Не требуются	Исключить длительное пребывание на солнце, в солнечные дни применять защитный крем (SPF 30-50)
	Нарушение углеводного обмена	Оценка симптомов дисгликемии (повышение/резкое снижение аппетита, гипергидроз, дрожь, нервозность, спутанность сознания)	Исследование уровня глюкозы в крови не реже 1 раза в месяц, у пациентов с сахарным диабетом не реже 1 раза в неделю	Коррекция нарушений при их выявлении
	Нейротоксические реакции	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, слабость, нарушения сна, возбуждение, парестезии, судороги	Не требуются; При выявлении клинических симптомов – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, Исследование уровня глюкозы в крови, Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	Коррекция дозы левофлоксацина**, спарфлоксацина** с учетом функции почек. Избегать совместного применения с НПВП, теофиллином у пациентов старше 60 лет, с патологией нервной системы, судорожным синдромом в анамнезе
Пипразинамид** (Z)	Гиперурикемия, артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов артрита	Исследование уровня мочевой кислоты в крови не реже 1 раза в месяц, при хронической болезни почек – 1 раз в 2 недели в течение первого месяца интенсивной фазы, далее не реже 1 раза в месяц. Внеплановый исследование уровня мочевой кислоты в крови при появлении клинических симптомов (артралгий, артрита)	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при отсутствии противопоказаний); диета (избегать белковых перегрузок и приема алкоголя)
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов.	Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени. Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии факторов риска гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
Этамбутол** (E)	Неврит зрительного нерва	Оценка жалоб на снижение зрения, появление скотом и сужение полей зрения, болезненность при движении глаза, нарушение цветоощущения	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза, коррекция дозы препарата с учетом функции почек, тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
Циклосерин ** (Cs), Теризидон ** (Trd)	Периферическая нейропатия	Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах; оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются. При появлении клинических симптомов – исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям) в крови, прием (осмотр, консультация) врача-невролога	Коррекция дозы с учетом веса и функции почек. Избегать совместного приема с #имипенемом+ [циластатин]**. #Пиридоксин** 50-100 мг/сут для профилактики и лечения периферических нейропатий [311].
	Психоз	Выявление бреда, галлюцинаций, резкого нарушения поведения пациента. При появлении симптомов – прием (осмотр, консультация) врача-психиатра	Не требуются. При появлении симптомов – внеплановое исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня глюкозы в крови; по показаниям – исследование уровня этанола, метанола в моче, определение психоактивных веществ в моче	

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	Судороги	Оценка симптомов судорог с потерей сознания или без таковой	Не требуются При появлении симптомов – внеплановое исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня глюкозы в крови, прием (осмотр, консультация) врача-невролога, электроэнцефалография по показаниям	
	Депрессия	Оценка жалоб на подавленное настроение, потерю интереса, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита в течение двух недель и более	Не требуются При появлении симптомов – исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям), прием (осмотр, консультация) медицинского психолога, врача-психиатра.	
Аминосалициловая кислота** (PAS)	Тошнота и рвота Диарея Гастрит	Выявление жалоб на тошноту и рвоту Контроль частоты и характера стула Контроль жалоб на боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности амилазы в крови; – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте, диарее); по показаниям – эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	Использование форм, назначение низкой стартовой дозы с постепенным наращиванием в течение 1-2 недель, прием через 1 час после приема других препаратов, с легким перекусом, на ночь Лечение заболеваний ЖКТ
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 6 месяцев	
Протионамид** (Pto), Этионамид** (Eto)	Тошнота и рвота Гастрит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль определения активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови исследование уровня креатинина в крови, определение активности амилазы в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	Дробный прием (тремя отдельными дозами), прием на ночь, с легким перекусом Лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 6 месяцев	
Бедаквилин** (Bq)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуется При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	Прием препарата во время еды, с легким перекусом или на ночь
	Артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах	Не требуются	
	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Оценка симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, и синкопальных состояний	Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и >мсек по Фредерику мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ) следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови ежемесячно.	Коррекция уровня электролитов. Избегать одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc, у пациентов старше 65 лет, с аритмией и обмороками в анамнезе, тяжелой ИБС, удлинением интервала QTc, сердечной недостаточностью, гипокалиемией, гипотиреозом
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
Линезолид** (Lzd)	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)	Выявление слабости, утомляемости, геморрагического синдрома, лихорадки	Общий (клинический) анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц (еженедельно при миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме препаратов с миелосупрессивным эффектом), а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	#Пиридоксин (таблетки) 50 мг/сут для профилактики и лечения гематологических токсических эффектов линезолида [39].
	Периферическая нейропатия	Выявление Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах, оценка вибрационной чувствительности и	Не требуются При появлении клинических симптомов – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови,	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза. Рассмотреть вопрос о уменьшении дозы препарата для снижения неблагоприятных реакций;

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
		сухожильных рефлексов	исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога	
	Оптическая нейропатия	Оценка жалоб на изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога с целью оценки состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза; тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
	Серотониновый синдром	Выявление симптомов психического возбуждения, тремора, гиперрефлексии, непроизвольных сокращений мышц, атаксии, нистагма, диареи, ощущения жара (минимум 3 симптома)	Не требуются	Избегать приема продуктов с высоким содержанием тирамина, совместного приема линезолида с серотонинергическими препаратами (амитриптилин**, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)
	Тошнота, рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль определения активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, кислотно-щелочного состояния и определение активности лактатдегидрогеназы в крови (при повторной рвоте, риск лактат-ацидоза)	
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются	Противодиарейные микроорганизмы
Деламанид**	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и >мсек по Фредерику мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ) следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Контроль уровня калия, магния и альбумина крови ежемесячно.	Избегать совместного назначения более, чем с двумя препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторингании электрокардиографических данных (ЭКГ)
	Боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).	Прием препарата во время еды
	Головная боль, головокружение	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость, выявление нистагма,	Не требуется. При появлении симптомов – внеплановый контроль уровня альбумина в крови, исследование уровня калия в крови, исследование	

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
		контроль артериального давления	уровня общего магния в сыворотке крови	
	Гипокалиемия	Оценка жалоб, оценка симптомов аритмии	Исследование уровня калия в крови ежемесячно	Коррекция нарушений при их выявлении
	Гипоальбунемия	Связана с повышенным риском prolongation интервала QTc	Исследование уровня альбумина в крови	Коррекция нарушений при их выявлении
#Клофазимин (Cfz)	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (интервал QTc) еженедельно в первый месяц лечения, затем не реже одного раза в месяц. При одновременном назначении трех и более кардиотоксических препаратов, а также при удлинении QT от 450 и >мсек по Фредерику мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ) следует проводить каждые 5-7 дней в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога. Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно.	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторинге электрокардиографических данных (ЭКГ)
	Изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции	Оценка жалоб	Не требуется	Избегать воздействия прямых солнечных лучей
	Боли в животе и эпигастрии, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте), по показаниям – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).	Прием препарата во время еды
Претоманид**	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев лечения, со второго по четвертый месяц – ежемесячно, далее – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени. Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия** 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
	Удлинение интервала QTc, нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографических данных (ЭКГ) (интервал QTc) ежемесячно. Исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция в крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации при мониторинге электрокардиографических данных (ЭКГ)	Избегать совместного назначения более чем с двумя препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторинге электрокардиографических данных (ЭКГ); своевременная коррекция электролитных нарушений. Избегать совместного назначения более чем с двумя препаратами, удлиняющими интервал QTc при мониторинге электрокардиографических данных (ЭКГ); своевременная коррекция электролитных нарушений.
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** (Трр)	Головокружение, сонливость	Оценка жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются	

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 2 месяца	
	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте)	Прием препарата на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости
	Аллергические реакции (транзиторная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка выше 38°C)	Оценка жалоб, состояния кожных покровов и температуры тела	Оценка уровня эозинофилов при плановом ежемесячном контроле общего (клинического) анализа крови	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с нарушением функции печени Гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин**) при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита. Назначить Глицин динатрия* 5-10 мг в/м 1 р/с – 2 недели.
#Амоксициллин+клавулановая кислота** (Амх)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности амилазы в крови; – исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, общий (клинический) анализ крови, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (Clostridium difficile) при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема препаратов для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности Противодиарейные микроорганизмы
#Имипенем+[циластатин]** (Imp), #Меропенем** (Мр)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; - исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	магния в сыворотке крови (при частой рвоте) Не требуются Внеплановое исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (<i>Clostridium difficile</i>) при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C. difficile</i> при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема препаратов для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности Противодиарейные микроорганизмы

Необходимо помнить, что:

- некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать;
- если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;
- большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;
- т.к. пациенты получают комбинацию лекарственных препаратов, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию;
- неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;
- во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм (приложение А3.7):

- непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам;
- уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций;
- отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

При необходимости может быть проведена консультация врача-клинического фармаколога.

Приложение А3.7

Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

(Представленные мероприятия не отменяют необходимость контроля возникновения иных побочных реакций, исключения иных причин возникновения описанных состояний, а также конкретизации и/или назначения иных видов терапии в конкретной клинической ситуации в соответствии с клиническими рекомендациями по данным состояниям.

Назначение указанных медицинских вмешательств, в том числе, лекарственной терапии, проводится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и иными нормативными правовыми документами в сфере здравоохранения, действующими на территории Российской Федерации)

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Циклосерин**, изониазид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, линезолид**, #имипенем+ [циластатин]**	<ol style="list-style-type: none"> Отмена всех препаратов, которые могли вызвать судороги; Прием (осмотр, консультация) врача-невролога; Симптоматическая терапия; Возобновить прием препаратов по ступенчатой схеме (один за другим) с коррекцией дозы. Не возобновлять прием наиболее вероятного виновника судорог (циклосерина**), если это не повредит лечению
Периферическая нейропатия	Циклосерин**, линезолид**, изониазид**, стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, этионамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**	<ol style="list-style-type: none"> Прием (осмотр, консультация) врача-невролога; Симптоматическая терапия; При неэффективности перечисленных мероприятий снизить дозу соответствующего препарата, при сохранении/нарастании симптомов – отменить его; после купирования симптомов возможно повторное назначение в сниженной дозе (кроме линезолида**); При появлении любых симптомов полинейропатии на фоне приема линезолида** – отменить препарат; при легких симптомах после их исчезновения возможно возобновление приема в сниженной дозе (300 мг/сут), в остальных случаях линезолид** не возобновляют
Головная боль, сонливость	Циклосерин**, изониазид**, бедаквиллин**, тиюреидоиминотилпиридиния перхлорат**, деламанид**	<ol style="list-style-type: none"> Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном); Назначить НПВП (при применении тиюреидоиминотилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Гипертермия	Тиюреидоиминотилпиридиния перхлорат**	<ol style="list-style-type: none"> НПВП (при применении тиюреидоиминотилпиридиния перхлората** противопоказан метамизол натрия); При отсутствии эффекта в течение первых суток – отмена препарата; Через несколько дней после нормализации температуры – возможна попытка возобновления приема, с окончательной отменой при рецидиве гипертермии
Снижение слуха	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	<ol style="list-style-type: none"> Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога; Симптоматическая терапия; Проведение тональной аудиометрии; При ранних симптомах (снижение порога звуковосприятия в пределах 25 дБ и более на двух смежных частотах при тональной аудиометрии, ощущение преходящего шума/заложенности в ушах) заменить #амикацин** канамицин**, стрептомицин** на капреомицин** (при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат;
Вестибулотоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**, циклосерин**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, изониазид**, этионамид**, линезолид**, деламанид**	<ol style="list-style-type: none"> При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах») снизить дозу препарата (#амикацин**, канамицин**, стрептомицин**, капреомицин**) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога; Симптоматическая терапия;

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		4. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	Циклосерин**, изониазид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, этионамид**, протионамид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить все препараты до устранения симптомов психоза; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра; 3. Начать лечение психоза по рекомендации врача-психиатра (с возможным продолжением на протяжении всего курса противотуберкулезной терапии); 4. Возобновить прием препаратов под тщательным наблюдением (по одному); при отсутствии альтернативы возможно возобновление циклосерина** в сниженной дозе; 5. При сохранении/рецидиве психических нарушений отменить препарат.
Депрессия	Циклосерин**, теризидон**, изониазид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, Этионамид**, протионамид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня креатинина в крови; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра; 3. Групповая или индивидуальная психотерапия, антидепрессивная терапия; 4. Рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата – виновника депрессии; 5. При сохранении/нарастании симптомов депрессии, появлении суицидальных высказываний или попыток отменить препарат (-ы) – виновник (-и) депрессии
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**	<ol style="list-style-type: none"> 1. При повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при исследовании уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови назначить прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога; 2. Заместительная терапия до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз.
Тошнота и рвота	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**, бедаквилин**, #амоксациллин+клавулановая кислота** тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**, деламанид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови для исключения гепато- или нефротоксической реакции как причины тошноты и рвоты; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Перейти на парентеральный путь введения препарата или изменить режим приема: принимать на ночь (вместе с производными бензодиазепина), либо дробно в течение дня, с легким перекусом; 4. Провести симптоматическую терапию для купирования тошноты, рвоты; 5. Снизить дозу препарата; 6. При неэффективности всех мероприятий, при рвоте 6 раз в сутки и более, тошноте с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, при появлении ацидоза, боли в животе с повышением панкреатических ферментов – отменить препарат
Острый гастрит	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, изониазид**, этамбутол**, пиразинамид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить противотуберкулезные препараты парентерально (при наличии парентеральных форм); 2. Пероральный прием препаратов – после легкого перекуса, с разделением дозы на 2-3 приема или приемом на ночь; 3. Щадящая диета, терапия блокаторами H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса и/или антацидами (с интервалом 2 ч до или 3 ч после приема противотуберкулезных препаратов); 4. Снизить дозу соответствующего препарата; 5. При неэффективности всех мероприятий отменить препарат
Диарея	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, #амоксациллин+клавулановая кислота**, линезолид**, карбапенемы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рекомендовать щадящую диету с учетом тяжести диареи. По возможности перейти на парентеральный путь введения препарата; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Симптоматическая терапия диареи; 4. Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудителя диффициального клостридиоза (Clostridium difficile) (по возможности);

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		<p>5. При водянистой диарее чаще 4 раз в сутки – иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (<i>Clostridium difficile</i>). Внеплановый контроль общего (клинического) анализа крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня креатинина в крови;</p> <p>6. Отмена препарата при наличии «симптомов тревоги» (лихорадки, лейкоцитоза, крови в стуле), при водянистой диарее 7 раз в сутки и более, подтверждении <i>Cl. difficile</i>-ассоциированного колита</p>
Гепатит	Пипразинамид**, изониазид**, этионамид**, протинамид**, аминосалициловая кислота**, тиоуреидоиминотилпиридиния перхлорат**, претоманид**	<p>1. При повышении уровня трансаминаз $\geq 3N$ в сочетании с повышением общего билирубина $\geq 2N$ и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз $\geq 5N$ прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения;</p> <p>2. Исключить другие вероятные причины гепатита;</p> <p>3. Базисная терапия (детоксикационная, симптоматическая, гепатопротекторы (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, адеметионин** с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача-гастроэнтеролога (гепатолога);</p> <p>4. Назначить Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия**;</p> <p>5. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикоидов, применения эфферентных методов;</p> <p>6. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности;</p> <p>7. После снижения уровня трансаминаз менее 2 N возобновить прием препаратов для лечения туберкулеза, кроме пипразинамида** (по одному, начиная с наименее гепатотоксичных), под контролем лабораторных показателей функции печени. При невозможности прерывания химиотерапии по жизненным показаниям рассмотреть назначение альтернативного режима из препаратов с наименьшим риском гепатотоксичности независимо от уровня трансаминаз</p>
Нефротоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, капреомицин**	<p>1. Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), исследование уровня креатинина в моче (расчетные методы) и исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня креатинина в крови. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов;</p> <p>2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений;</p> <p>3. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия, или возобновление терапии (с заменой аминогликозида на капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) в интермиттирующем режиме (2-3 раза в неделю в дозе 12-15 мг/кг) после восстановления/стабилизации функции почек;</p> <p>4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина;</p> <p>5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу</p>
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, стрептомицин**, деламанид**	<p>1. Исследование уровня калия в крови;</p> <p>2. При выявлении гипокалиемии исследование уровня общего магния в сыворотке крови и исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня креатинина в крови, выполнить мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ);</p> <p>3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при необходимости;</p> <p>4. Назначить диету, обогащенную калием;</p> <p>5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях – парентеральное введение препаратов);</p>

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		<p>6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (<2,5 ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон** 25-100 мг/сут;</p> <p>7. При удлинении QTc приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, бедаквилин** и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QTc;</p> <p>8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат</p>
Нарушение функции зрения	Этамбутол**, линезолид**, протионамид**, этионамид**, изониазид**, стрептомицин**	<p>1. Немедленно отменить этамбутол**, линезолид** при любом снижении зрительной функции во время лечения;</p> <p>2. Прием (осмотр, консультация врача-офтальмолога) первичный;</p> <p>3. При подтверждении оптической нейропатии полностью исключить препарат</p>
Артралгия	Пиразинамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, бедаквилин**, аминокислотициловая кислота**	<p>1. Исследование уровня мочевой кислоты в крови и исследование уровня креатинина в крови;</p> <p>2. Симптоматическая терапия артралгии;</p> <p>3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600-900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида** (прием через день).</p> <p>4. При некупируемых артралгиях, подагрическом артрите, гиперурикемии более 900 мкмоль/л отменить пиразинамид**, при наличии признаков тендинита (отек и боль в проекции сухожилий) отменить левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, исключить нагрузку на поврежденное сухожилие</p>
Удлинение интервала QTc	Бедаквилин**, #моксифлоксацин**, левофлоксацин**, спарфлоксацин**, деламанид**, претоманид, #клофазимин	<p>1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (K, Ca, Mg), провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови;</p> <p>2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме препаратов для лечения туберкулеза);</p> <p>3. #Моксифлоксацин** или спарфлоксацин** заменить на левофлоксацин**;</p> <p>4. Проводить мониторинг электрокардиографических данных контроль (ЭКГ) не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала;</p> <p>5. При удлинении интервала QTc от 500 и более мс по Фредерику, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательное мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ); после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление Bdq под контролем мониторинга электрокардиографических данных (ЭКГ).</p> <p>6. Представление на врачебную комиссию для назначения индивидуализированной схемы химиотерапии.</p>
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)	Линезолид**, Рифабутин**, изониазид**	<p>1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении;</p> <p>2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более 50×10^9/л (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более $2,0 \times 10^9$/л, нейтрофилы более $1,0 \times 10^9$/л) при условии еженедельного контроля общего анализа крови;</p> <p>3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 50×10^9/л (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее $2,0 \times 10^9$/л, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$/л;</p> <p>4. Коррекция цитопении;</p> <p>5. При нормализации показателей можно возобновить прием линезолида** в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем общего (клинического) анализа крови;</p> <p>6. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов</p>
Аллергическая реакция	Любой	<p>1. При анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме – немедленная отмена вызвавшего их препарата;</p>

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее препарат вероятный	Рекомендуемая коррекция
		<p>2. При других тяжелых аллергических реакциях (крапивница или иная аллергическая сыпь >30% поверхности тела, высыпания на слизистых оболочках, сыпь с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови $\geq 20\%$, лихорадка 38°C и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенсилизации;</p> <p>3. При аллергических реакциях легкой и средней степени тяжести (локальная сыпь без признаков эксфолиации и вовлечения слизистых оболочек, локальный кожный зуд, эозинофилия менее 20%) рассмотреть продолжение приема препарата на фоне десенсибилизирующей терапии, в том числе местно при зуде и кожных поражениях; при прогрессировании симптомов отменить препарат. Возможна попытка десенсилизации после полного купирования симптомов (назначения препарата в минимальной стартовой дозе с постепенным наращиванием, на фоне десенсибилизирующей терапии под контролем врача-аллерголога);</p> <p>4. Исключить воздействие других аллергенов</p>