

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н. Кроткова

«21» 02 2023 г.

Регистрационный №169-1222



АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И СИНДРОМОМ
УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр пульмонологии и фтизиатрии»

АВТОРЫ: д.м.н., профессор Скрягина Е.М., Авчинко В.П., Раголевич
Д.Г., Ветушко Д.А., к.м.н., доцент Глинская Т.Н., член-корреспондент
НАН Беларуси, д.м.н., профессор Гуревич Г.Л.

Минск, 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Е.Н. Кроткова

21.02.2023

Регистрационный №169-1222

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И СИНДРОМОМ
УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр пульмонологии и фтизиатрии»

АВТОРЫ: д.м.н., профессор Скрыгина Е.М., Авчинко В.П., Раголевич
Д.Г., Ветушко Д.А., к.м.н., доцент Глинская Т.Н., член-корреспондент
НАН Беларуси, д.м.н., профессор Гуревич Г.Л.

Минск, 2022

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПТЛП – противотуберкулезные лекарственные препараты

РУ-ТБ – рифампицин устойчивый туберкулез

Am – амикацин

Amx/clv – амоксициллин/ клавуланат

Bdq – бедаквилин

Cfz – клофазимин

Cm – капреомицин

Cs – циклосерин

Dlm – деламанид

E – этамбутол

Eto – этионамид

Imp/Cst – имипенем

Lfx – левофлоксацин

Lzd – линезолид

Mfx – моксифлоксацин

PAS – ПАСК – парааминосалициловая кислота

Pa-претоманид

Pto – протионамид

Z – пипразинамид

В настоящей инструкции по применению (далее - инструкция) изложен комплексный метод лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания и синдромом удлинения интервала QT при наличии множественной / широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Метод заключается в назначении пациенту противотуберкулезных лекарственных препаратов (схемы химиотерапии) на основе определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза с учетом лекарственного взаимодействия с лекарственными препаратами фармакологической подгруппы анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы лекарственных средств, действующих на сердечно-сосудистую систему (C01-C10), и замены / временной отмены / изменения режима приема / постоянной отмены лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

Инструкция предназначена для врачей-фтизиатров, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, врачей-клинических фармакологов, иных врачей-специалистов учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с туберкулезом органов дыхания.

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15) либо милиарный туберкулез (A19).

Синдром удлинения интервала QT (I49.8).

2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Медицинские противопоказания, соответствующие таковым для медицинского применения лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции по применению.

3. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И МАТЕРИАЛОВ

Электрокардиограф.

Автоматический биохимический анализатор для определения K^+ в сыворотке крови ионоселективным методом.

Автоматический биохимический анализатор для определения Mg^{2+} , Ca^{2+} в сыворотке крови фотометрическим методом.

4. ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛГОРИТМА

4.1. Осуществляют выбор схемы лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания в соответствии с моделью лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза при наличии множественной / широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (таблица 1).

Таблица 1 - Классификация ПТЛП, применяемых в длительных режимах лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ)

Группа ПТЛП	Наименование ПТЛП*
А. ЛС, обязательно используемые в схеме РУ-ТБ	Lfx#/Mfx#, Bdq#, Lzd
В. ЛС, обязательно используемые в схеме РУ-ТБ	Cfz#, Cs/Trd
С. ЛС, используемые в схеме РУ-ТБ в случае невозможности составления эффективного курса химиотерапии ТБ из групп А и В	E, Dlm#, Z, Imp/Cst + Amx/clv, Mpm +Amx/clv, Am, S, Eto/Pto, PAS

* Назначаемые дозы лекарственных препаратов приводятся в систематически обновляемых протоколах диагностики и лечения туберкулеза.

- из приведенного перечня интервал QT удлиняют Bdq- бедаквилин, Cfz- клофазимин, Lfx-левофлоксацин, Mfx-моксифлоксацин, Dlm- деламанид.

Схема лечения пациентов с рифампицин-устойчивым (в том числе с множественной / широкой лекарственной устойчивостью) туберкулёзом органов дыхания составляется путем последовательного включения противотуберкулёзных лекарственных препаратов (ПТЛП) в соответствии с действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)».

При выборе схемы противотуберкулезного лечения пациента с синдромом удлинения интервала QT предпочтительным является назначение левофлоксацина (Lfx) по сравнению с моксифлоксацином (Mfx).

При возможности включения в режим лечения других основных эффективных ПТЛП предпочтительно избегать назначения клофазимина (Cfz).

При назначении бедаквилина (Bdq), который считается основным лекарственным препаратом в схеме лечения, необходимо избегать применения всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT.

При назначении деламанида (Dlm) суточную дозу препарата необходимо разделить на 2 приёма (утро и вечер) в равных дозах.

При удлинении интервала QT (501мс и более), в том числе с симптомами серьёзных (желудочковые экстрасистолы 3-5 степени по Лауну и др.) / жизнеугрожающих (полиморфная желудочковая тахикардия, развитие аритмий по типу "Torsade de pointes" и другие) аритмий не назначать ПТЛП, нормализовать электролитный баланс (раздел 4.2), назначить пациенту лечение в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения болезней системы кровообращения. К назначению ПТЛП приступить по достижении длительности интервала QT не более 481-500 мс (2 степень удлинения интервала QT) при отсутствии серьёзных

/жизнеугрожающих аритмий. Схему, режим и длительность приема ПТЛП определяет врачебный консилиум.

4.2 Мониторинг нежелательных явлений у пациента с туберкулезом органов дыхания и синдромом удлинения интервала QT при наличии множественной / широкой лекарственной устойчивости возбудителя включает:

4.2.1 Регистрацию ЭКГ с расчетом интервала QT по формуле Фридерика (QTcF), которая позволяет ввести поправку на частоту сердечных сокращений и характеризуется большей точностью при малой и большой частоте сердечных сокращений. У пациентов с туберкулезом органов дыхания и удлинённым интервалом QT 1 и 2 степени (450-480 мс и 481-500 мс соответственно) при наличии множественной/широкой лекарственной устойчивости возбудителя мониторинг ЭКГ проводится не реже одного раза в неделю. При удлинении интервала QT до значения 501 мс и более – ежедневно либо чаще (по назначению врача-кардиолога / врача-терапевта).

4.2.2 Мониторинг содержания в крови электролитов: калия (K^+ (норма 3,5-5,2 ммоль/л)), кальция (Ca^{2+} (норма 2,25-2,75 ммоль/л)), магния (Mg^{2+} (норма, 0,66-1,07 ммоль/л)) - проводится на первой и третьей неделе приема ПТЛП. При отсутствии электролитных нарушений на первой и третьей неделе приема ПТЛП в дальнейшем – содержание электролитов контролируют ежемесячно.

При изменении концентрации в сыворотке крови калия (K^+), кальция (Ca^{2+}), магния (Mg^{2+}) необходимо провести коррекцию электролитных нарушений и продолжить мониторинг в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2- Заместительная терапия препаратами калия, кальция, магния и частота мониторинга

Концентрация калия (мЭкв/л)	Дозировка препаратов калия (мЭкв)	Частота мониторинга
>3,4	Не требуется	Ежемесячно
3,3-3,4	40 мЭкв/л перорально ежедневно, разделённая на 2-3 приёма.	Ежемесячно
2,9-3,2	60-80 мЭкв/л перорально ежедневно, разделённая на 2-3 приёма.	Еженедельно
2,7-2,8	60 мЭкв/л перорально ежедневно, разделённая на 2-3 приёма.	Каждые 1-2 дня
2,5-2,6	60-80 мЭкв/л перорально каждые 8 часов.	Ежедневно
<2,5	10 мЭкв/л в/в и 80 ммоль п/о каждые 6-8 часов	Через час после инфузии, каждые 6 часов после приёма внутрь
Концентрация магния (ммоль/л)	Дозировка препаратов магния (мЭкв)	Частота контроля
>0,70 или более	Не требуется	Ежемесячно
0,60-0,70	1000-1200 мг	Ежемесячно
0,45-0,59	2000 мг	Каждые 1-7 суток
<0,45	3000-6000 мг	Ежедневно
Концентрация кальция (мг/дл)	Дозировка препаратов кальция (мЭкв)	Частота контроля
>8,5	Не требуется	Ежемесячно
7,5-8,4	500 мг 3 раза в день	Ежемесячно
7,0-7,4	1000 мг 3 раза в день	Каждые 1-2 недели
<7,0	1000 мг 3 раза в день (в/в)	Каждые 1-4 дня

4.2.3 При обнаружении удлиненного интервала QT, развивающегося на фоне проведения пациенту химиотерапии ПТЛП

4.2.3.1. Необходимо определить концентрацию в плазме крови калия (K^+), кальция (Ca^{2+}), магния (Mg^{2+}).

В случае гипокалиемии, при невозможности проведения анализа на Ca^{2+} и Mg^{2+} , начать лечение эмпирически препаратами Mg^{2+} .

При изменении концентрации в плазме крови калия (K^+), кальция (Ca^{2+}), магния (Mg^{2+}) провести коррекцию нарушений и мониторинг в соответствии с таблицей 1, приложением А.

Алгоритм лечения пациентов с удлинённым интервалом QT представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 - Алгоритм лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ и удлиненным интервалом QT.



Примечание - СТСАЕ- Международная классификация степени тяжести НР (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 2016); QTcF-интервал QT скорригированный по Фредерику ХТ-химиотерапии

4.2.3.2. Мониторинг ЭКГ проводится не реже одного раза в неделю. При удлинении интервала QT до значения 501мс и более – ежедневно либо чаще (по назначению врача-кардиолога / врача-терапевта).

4.2.3.3 Дополнительно необходимо определить пациенту уровень ТТГ, при выявлении симптомов гипотиреоза направить на консультацию врача-эндокринолога, назначить лечение в соответствии с действующим клиническим протоколом.

4.3. Взаимодействие ПТЛП и лекарственных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему

Если пациент принимает лекарственные препараты, не являющиеся ПТЛП, вызывающие удлинение интервала QT, рассмотреть их временную отмену/замену в соответствии с результатами взаимодействия ПТЛП с основными лекарственными препаратами фармакологической подгруппы анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы лекарственных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему (приложение Б, В).

4.4. Коррекция схемы приема ПТЛП

У пациента с синдромом удлинения интервала QT с учетом модели лекарственной устойчивости предпочтительным является замена моксифлоксацина (Mfx) на левофлоксацин (Lfx).

Если пациент принимает клофазимин (Cfz), необходимо рассмотреть вопрос полной отмены препарата, если он не является основным в схеме лечения (с учетом модели лекарственной устойчивости).

Если пациент принимает бедаквилин (Bdq), либо деламанид (Dlm), либо совместно бедаквилин (Bdq) и деламанид (Dlm), который (ые) считается (ются) необходимым для применяемой схемы,

приостанавливают применение всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT.

При удлинении интервала QT (501 мс и более) с симптомами серьезной/жизнеугрожающей аритмии не назначать ПТЛП, нормализовать электролитный баланс (раздел 4.2). К назначению ПТЛП приступить по достижении длительности интервала QT не более 481-500мс (2 степень удлинения интервала QT) при отсутствии серьезных/жизнеугрожающих аритмий. Схему, режим и длительность приема ПТЛП определяет врачебный консилиум.

5. ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Неправильное определение модели лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза влечет за собой выбор ошибочной схемы приема ПТЛП. Устранение ошибки – тщательное соблюдение методики микробиологической диагностики, при выявлении ошибки – повторное определение модели лекарственной устойчивости.

Погрешности учёта взаимодействия ПТЛП с основными лекарственными препаратами фармакологической подгруппы анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы, действующих на сердечно-сосудистую систему (ненадлежащий / несвоевременный мониторинг параметров при рисковом взаимодействии) могут привести к развитию серьезных / жизнеугрожающих нежелательных явлений. Устранение ошибки – четкое соблюдение инструкции к каждому лекарственному препарату, оценка взаимодействия всех назначаемых пациенту лекарственных препаратов. При выявлении ошибки - меры по устранению нежелательного явления, оценка взаимодействия всех назначаемых пациенту лекарственных препаратов, тщательный мониторинг нежелательных явлений.

Недооценка степени тяжести нежелательного(ых) явления(й) чревата прогрессирующим. Устранение ошибки – тщательный мониторинг нежелательных явлений, использование систематизированных шкал оценки степени тяжести URL: <https://endtb.org/resources/pharmacovigilance>

Осложнения.

При недостаточной эффективности изложенного метода и прогрессирующем удлинении интервала QT (501 мс и более) возможно развитие серьёзных (желудочковые экстрасистолы 3-5 степени по Лауну и др.) и жизнеугрожающих (полиморфная желудочковая тахикардия, развитие аритмий по типу "Torsade de pointes" и др.) аритмий.

Меры при развитии жизнеугрожающих аритмий у пациентов с туберкулезом органов дыхания и синдромом удлинения интервала QT – отменить химиотерапию ПТЛП, лечение в условиях стационара, лечение нарушений ритма согласно клиническим протоколам.

После купирования эпизода жизнеугрожающих аритмий представление пациента на врачебный консилиум для решения вопроса о продолжении химиотерапии туберкулеза и выборе схемы химиотерапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Алгоритм лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ и гипокалиемией, гипомагниемий, гипокальциемий в зависимости от степени тяжести электролитных нарушений

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренная	Степень 3: тяжёлая	Степень 4:угрожающая жизни
Гипокалиемия	3,4-3,0 ммоль/л	2,9-2,5 ммоль/л	2,4-2,0 ммоль/л	<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 заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнении к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.	Приступить заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнении к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.
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 заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнении к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и	Приступить заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнении к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и

			других электролитов по мере необходимости.	других электролитов по мере необходимости.
Гипокальциемия	8,4-7,8 мг/дл (2,10-1,95 ммоль/л). Приступить к заместительной терапии препаратами кальция внутрь.	7,7-7,0 мг/дл (1,94-1,75 ммоль/л). Приступить к заместительной терапии препаратами кальция внутрь.	6,9-6,1 мг/дл (1,74-1,52 ммоль/л) Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в.	<6,1 мг/дл Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в.

* СТСАЕ- Международная классификация степени тяжести НР (Common Terminology Criteria for Adverse Events v 5.0 2016)

Группа С	Деламанид	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
	Этамбутол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Пиразинамид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Имипинем-Циластатин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Меропенем	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Амикацин	*	-	-	-	-	** (фуросемид)	-	*	*	-
	Стрептомицин	*	-	-	-	-	** (фуросемид)	-	*	*	-
	Этионамид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Протионамид	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
	Паск	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Претоманид	-	-	-	-	-	** (фуросемид)	-	-	** (амиодарон)	-	

Оценка взаимодействия: -) нет взаимодействия; *- потенциальное взаимодействие, мониторинг, **- серьезное взаимодействие, избегать совместное назначение/использовать альтернативный вариант, ***- противопоказано, n- нет данных.

При назначении химиотерапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие ПТЛП с основными лекарственными препаратами фармакологической подгруппы анатомио-терапевтическо-химической классификационной системы лекарственных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему. Оценка взаимодействия – динамичный процесс, систематически обновляется и проводится с помощью базы данных Medscape <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Приложение В

Взаимодействие ПТЛП и основных лекарственных препаратов для лечения коморбидной сердечно-сосудистой патологии, рекомендации по мониторингу

Группа ПТЛС	Лекарственный препарат	Риски нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, виды, частота	Рекомендации по мониторингу	Неблагоприятное взаимодействие с лекарственным препаратом подгруппы для лечения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии	Рекомендации	
					Сочетание противопоказано	Назначать с осторожностью/рекомендации по мониторингу
А	Моксифлоксацин	Часто-удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией; нечасто-удлинение интервала QT, сердцебиение, тахикардия, вазодилатация; Редко - повышение и снижение АД, обмороки, желудочковые тахиаритмии; очень редко-неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия (типа “пируэт”), остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).	Мочегонные средства/тиазидные диуретики (индапамид) и моксифлоксацин	Противопоказано.	-
				Сердечные гликозиды. Моксифлоксацин увеличивает концентрацию и действие дигоксина за счёт изменения кишечной флоры.	-	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
				Антиаритмические средства, классы I и III. Амиодарон и моксифлоксацин увеличивают интервал QT.	-	Избегать совместное назначение/использовать альтернативные варианты. Мониторирование ЭКГ

		ишемия миокарда).				еженедельно, чаще (по показаниям).
А	Левифлоксацин	Снижение артериального давления, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала QT, мерцательная аритмия.*	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).	Сердечные гликозиды. Левифлоксацин увеличивает концентрацию и действие дигоксина за счёт изменения кишечной флоры.	-	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
				Мочегонные средства/тиазидные диуретики (индапамид). Увеличивают уровень интервала QT.	-	Избегать совместное назначение/использовать альтернативные варианты. Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
				Антиаритмические средства, классы I и III. Амиодарон и моксифлоксацин увеличивают интервал QT.	-	Избегать совместное назначение/использовать альтернативные варианты. Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).

А	Бедаквилин	Часто - удлинение интервала QT.	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).	Мочегонные средства/тиазидные диуретики (индапамид). Увеличивают уровень интервала QT.	-	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
				Антиаритмические ЛС, классы I и III. Амиодарон и пропafenон потенцируют удлинение интервала QT.	-	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
А	Линезолид	Часто - повышение АД; нечасто - тахикардия, транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям), мониторинг АД ежедневно.	Сердечные гликозиды. Линезолид увеличивает концентрацию и действие дигоксина за счёт изменения кишечной флоры.	-	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
В	Клофазимин	Удлинение интервала QT.*	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).	Нет взаимодействия.	-	-
В	Циклосерин	Обострение хронической сердечной недостаточности у больных, принимавших от 1 до 1,5 г циклосерина в сутки.*	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям), мониторинг АД ежедневно.	Нет взаимодействия.	-	-

С	Деламанид	Удлинение интервала QT, снижение сегмента ST на ЭКГ, желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада I степени, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ощущение сердцебиения.*	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям), мониторинг АД ежедневно.	Неизвестно.	-	-
С	Имипенем/циластатин	-	-	Нет взаимодействия.	-	-
С	Меропенем	Развитие или усугубление сердечной недостаточности, остановка сердца, тахикардия или брадикардия, снижение или повышение АД, обморочные состояния, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии.*	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям), мониторинг АД ежедневно.	Сердечные гликозиды. Меропенем увеличивает действие дигоксина за счёт изменения кишечной флоры.	-	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
С	Протионамид	-	-	Неизвестно.	-	-
С	Этионамид	Ортостатическая гипотензия.*	Мониторирование АД ежедневно.	Нет взаимодействия.	-	-
С	ПАСК	-	-	Неизвестно.	-	-
С	Стрептомицин, амикацин	-	-	В-адреноблокаторы. Увеличивают эффект амикацина, стрептомицина.	-	Мониторирование электролитных нарушений ежемесячно, чаще (по показаниям).
				Мочегонные средства/ «петлевые» диуретики. Фуросемид и стрептомицин,	-	Избегать совместное назначение/ использовать

				амикацин увеличивают токсичность друг друга (повышенный риск ото- и нефротоксичности).		альтернативные варианты. Мониторирован ие электролитных нарушений ежемесячно, чаще (по показаниям).
				Антиаритмические ЛС классы I и III. Амиодарон увеличивает/усиливает эффект амикацина, стрептомицина.	-	Мониторирован ие электролитных нарушений ежемесячно, чаще (по показаниям).
				Сердечные гликозиды. Амикацин и стрептомицин увеличивают эффект и действие дигоксина за счёт изменения кишечной флоры.	-	Мониторирован ие ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).
С	Этамбутол	-	-	-	-	-
Не систематизирован	Претоманид	Удлинение интервала QT встречается с неустановленной частотой при терапии комбинацией претоманида, бедаквилина и линезолида. *)**)	Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).	Мочегонные средства/ «петлевые» диуретики. Претоманид увеличивает эффект фуросемида (риск дисметаболических нарушений – гипокалиемии и т.д.).		Избегать совместное назначение/ использовать альтернативные варианты. Мониторирован ие электролитных нарушений

						ежемесячно, чаще (по показаниям).
				Антиаритмические ЛС классы I и III. Амиодарон и претоманид увеличивают токсичность друг друга.		Избегать совместное назначение/ использовать альтернативные варианты. Мониторирование ЭКГ еженедельно, чаще (по показаниям).

* - указание на частоту данного(ых) нежелательных явлений отсутствует в инструкции производителя к лекарственному препарату.

*).***) - указание на частоту данного (ых) нежелательных явлений отсутствует в инструкции производителя к лекарственному препарату; указание на нежелательное явление в составе комбинации лекарственных препаратов приведено в <https://reference.medscape.com/drug/pretomanid-1000352#4>

При назначении химиотерапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие ПТЛП с основными лекарственными препаратами фармакологической подгруппы анатомио-терапевтическо-химической классификационной системы лекарственных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему. Оценка взаимодействия – динамичный процесс, систематически обновляется и проводится с помощью базы данных Medscape <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

