



СОТРУДНИЧАЮЩИЙ ЦЕНТР ВОЗ
ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ
И РЕЖИМОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКРОБ



Взаимодействие алкоголя с противотуберкулезными средствами

Особенности профиля безопасности противотуберкулезных лекарственных препаратов у пациентов с алкогольным поражением органов и систем

Светлана Сеткина

Член rGLC, консультант ВОЗ по aDSM

**8th webinar of the Virtual Medical Consilium on mSTR / 8-й вебинар
Виртуального медицинского консилиума по МКРЛ**



Основные вопросы

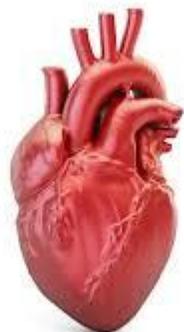
- Кардиотоксические свойства противотуберкулезных препаратов у пациентов с алкогольным поражением сердечно-сосудистой системы. Подходы к мониторингу и управлению рисками.
- Нейротоксические свойства противотуберкулезных препаратов у пациентов с алкогольным поражением периферической нервной системы. Подходы к мониторингу и управлению рисками.
- Гепатотоксические свойства противотуберкулезных препаратов у пациентов с алкогольным поражением печени. Подходы к мониторингу и управлению рисками.

Механизмы индуцированного алкоголем поражения сердечно-сосудистой системы

**Злоупотребление
алкоголем**

≥ 60 г / день

Индивидуальные
модифицирующие
риск факторы:
поведенческие,
генетические,
биологические, тип
злоупотребления



Кардиомиоциты
**Коронарные
сосуды**
**Периферические
сосуды**

- Митохондриальная дисфункция
- Изменения циркуляции
- Воспалительный ответ
- Оксидативный стресс
- Программируемая клеточная смерть
- Прямое повреждающее воздействие на кардиомиоциты
- Влияние на факторы свертывания
- Изменение механизмов регулирования ишемия-реперфузия
- Инсулинорезистентность
 - Эндотелиальная дисфункция
- Снижение сократимости (снижение активности миофибриллярной АТФ-азы, чувствительности миофибрилл к Ca, внутриклеточного обмена ионов Ca)



Гипертензия

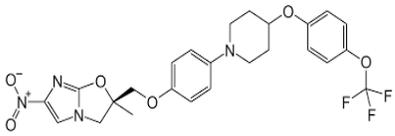
**Заболевания коронарных
артерий (ИМ)**

**Заболевания
периферических артерий**

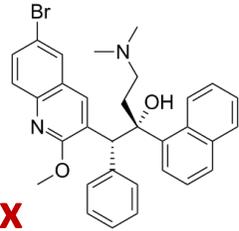
Кардиомиопатия
(расширение ЛЖ, изменение
толщины стенки и увеличение
массы ЛЖ, снижение фракции
выброса ЛЖ)

Нарушения ритма сердца

Механизмы проаритмогенного и кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов



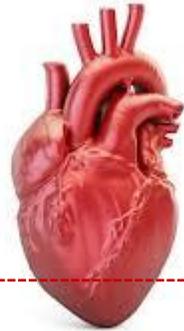
Bdq, Dlm, Cfz, Mfx



Увеличение интервала QT
(калиевые HERG- каналы)

Удлинение интервала QT,
нарушения ритма /
проводимости

Определяют
основную часть
серьезных
исходов,
связанных с
лечением



Bdq

Прямое
кардиомиотоксическое
действие

Алкогольная
кардиомиопатия,
заболевания
коронарных
артерий,
нарушения ритма

Локализованные
распространенные
изменения миокарда,
гипертрофия, перегрузка
отделов сердца, ОКН, ОСН,
прогрессирование СН и иные

Потенциально
жизнеугрожающ
ие

Факторы риска

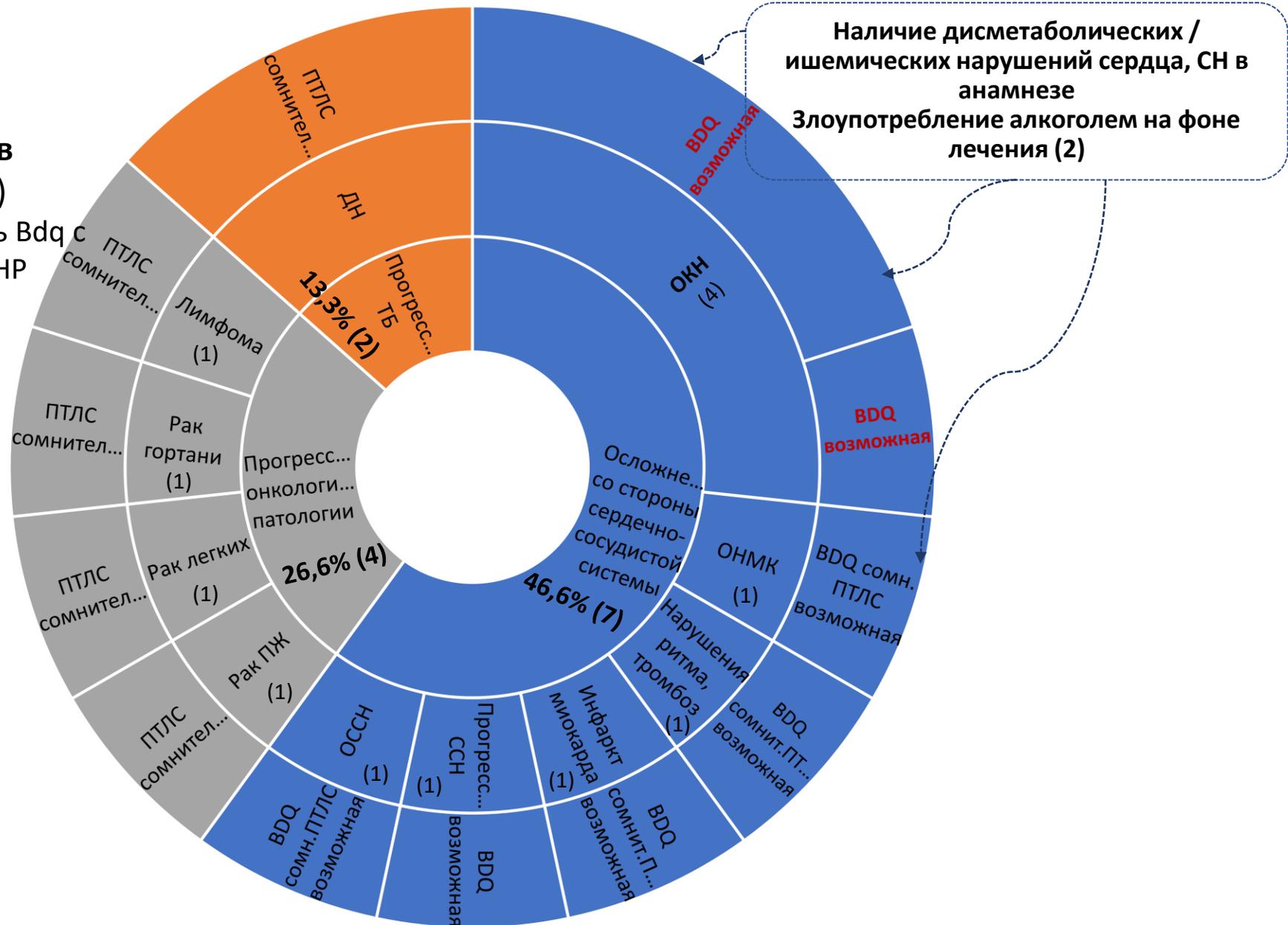
- наличие (ишемических /дисметаболических и нарушений ритма) в анамнезе
- возраст пациентов
- употребление алкоголя
- электролитные нарушения
- лекарственное взаимодействие

Профиль безопасности новых режимов лечения: летальные исходы

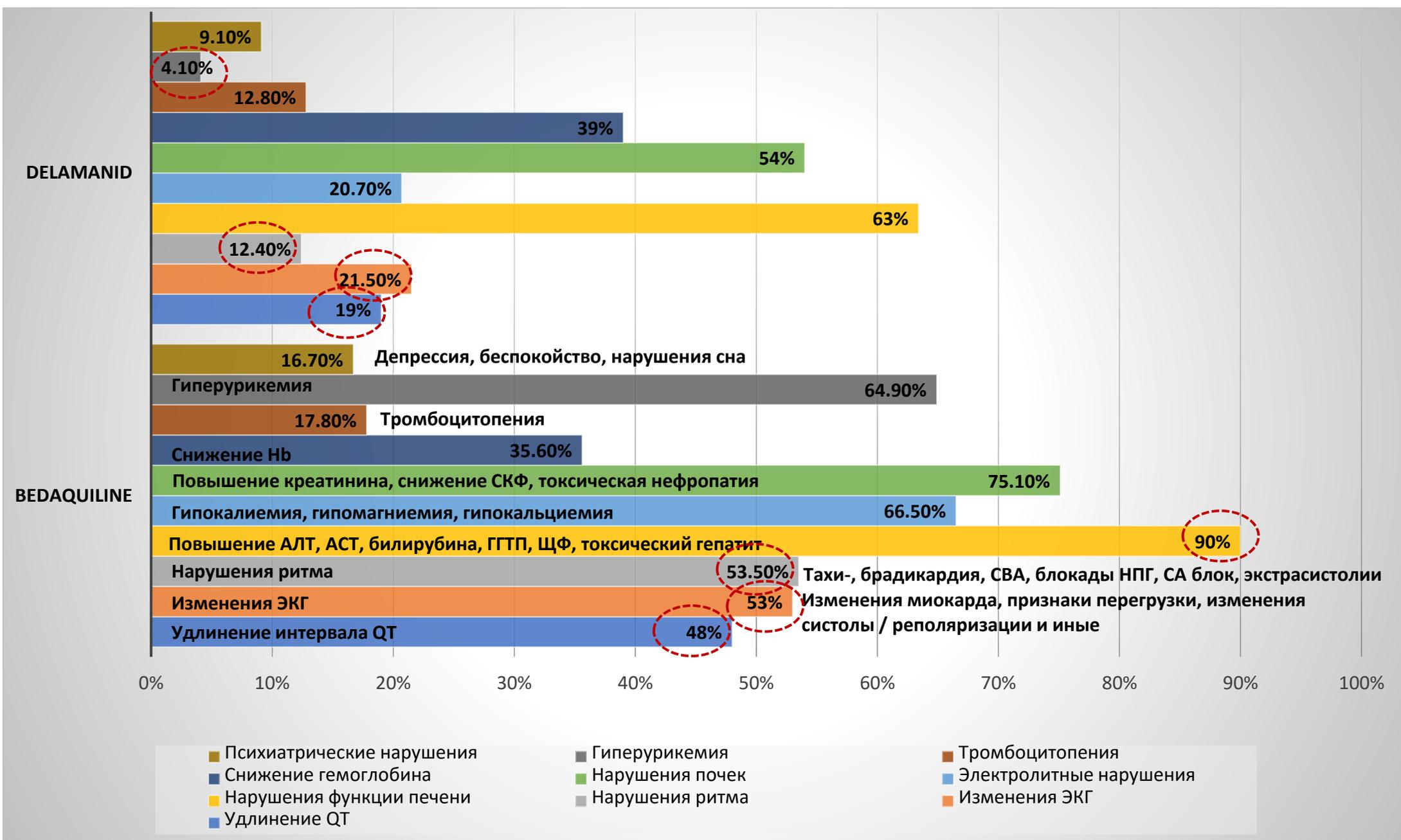
Vdq + ПТЛС
2,1 % (16)

летальных исходов
(из 763 пациентов)

Не исключена взаимосвязь Vdq с
исходом по 3 (0,4%) СНР

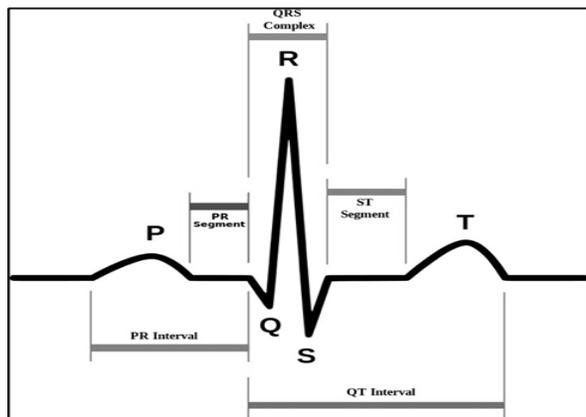


Профиль безопасности новых режимов лечения: очень частые НР

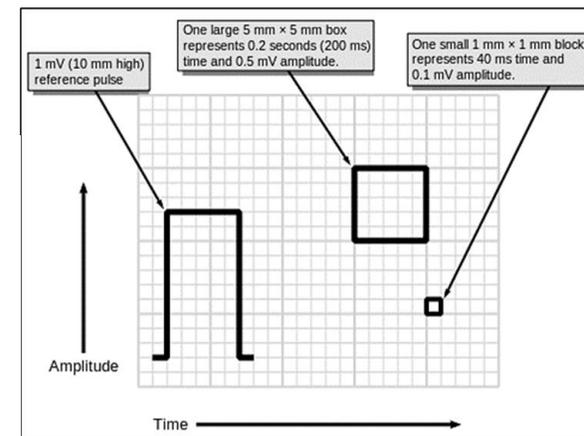
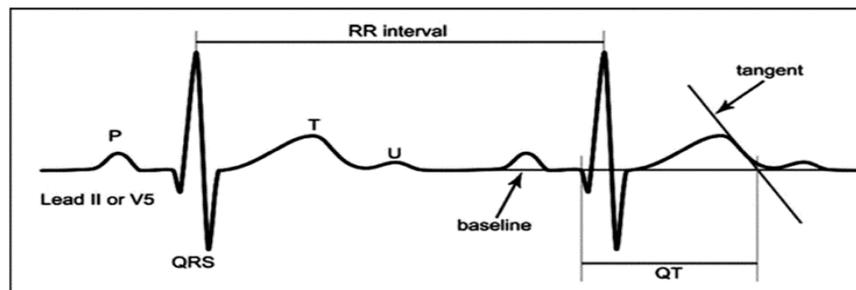


Рутинный минимальный мониторинг кардиотоксичности и нарушений ритма

Мониторинг и оценка	Рекомендуемая частота
ЭКГ	До начала лечения Bdq или DIm, затем, как минимум через 2, 4, 8, 12, и 24 недели после начала лечения. Мониторинг ЭКГ должен выполняться ежемесячно если принимаются другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT (Mfx, Cfz).
Сывороточный калий, магний, кальций	До начала лечения и ежемесячно у пациентов, получающих Bdq, DIm. Повторяется при выявлении отклонений ЭКГ (удлинение интервала QT). Каждые 1-3 недели у пациентов с ВИЧ-инфекцией, пациентов с диабетом и пациентов группы риска.
Альбумин	До начала лечения, затем регулярно у пациентов, получающих DIm (риск удлинение интервала QTcF)



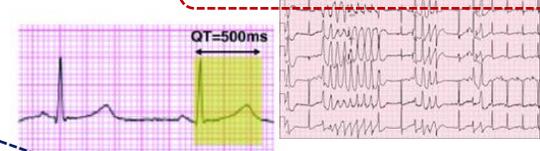
$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$



Меры при развитии НР: удлинение интервала QT

Bdq, Dlm, FQs, Cfz

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QTcF



450 м (470 ж) мсек или 60 мсек от базового >
QTcF ≤ 500 мсек

Подтверждение при повторном измерении

Оценка сывороточных электролитов (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})

K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
в интервале нормы
Пациент стабилен

Продолжение приема
Еженедельный
(минимум)
мониторинг QTcF

K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
не в норме

Остановка Bdq
(и инъекционных)
препаратов
Восстановление
нормы электролитов
Еженедельный
(минимум)
мониторинг QTcF

QTcF > 500 мсек

Подтверждение при повторном измерении

Остановка Bdq, Dlm и других ЛС,
удлиняющих интервал QT

Оценка и поддержание в
интервале нормы сывороточных
электролитов (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})

Еженедельный
(минимум) мониторинг QTcF

Контроль функции почек и
печени

Удлинение интервала QT: факторы риска

Препараты, удлиняющие интервал QT

Антиинфекционные	Антиаритмические	Антипсихотические	Опиоидные анальгетики	Противорвотные	Антидепрессанты	Ингибиторы протонной помпы
Clarithromycin Erythromycin Chloroquine Hydroxychloroquine Pentamidine Azithromycin Roxithromycin Telithromycin Moxifloxacin Amantadine Gatifloxacin	Amiodarone Disopyramide Dofetilide Ibutilide Procainamide Quinidine Sotalol	Chlorpromazine Haloperidol Risperidone Quetiapine Sertindole Ziprasidone Lithium Clozapine Olanzapine Thioridazine	Methadone	Ondansetron Dolasetron Granisetron	Escitalopram Venlafaxine Amitriptyline Desipramine Imipramine Sertraline	Omeprazole Esomeprazole Pantoprazole

Факторы риска гипокалиемии, гипомагниемии

Петлевые и тиазидные диуретики	Фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид
Нефротоксические ЛС	Аминогликозиды, амфотерицин В, цисплатин и иные
Нарушение транспортной функции почечных канальцев Алкоголизм Диарея, рвота	

Дополнительные меры минимизации риска у пациентов индуцированным алкоголем поражением сердечно-сосудистой системы

Назначение лечения



Гипертензия

Заболевания коронарных артерий (ИМ)

Кардиомиопатия

Нарушения ритма сердца

- **Дополнительная индивидуальная оценка соотношения польза-риск с учетом альтернатив**
- **Расширение объема кардиологического обследования**
- **Привлечение кардиолога для оценки на этапе включения, мониторинга и выявления отклонений**
- **Повышение частоты мониторинга ЭКГ и электролитов (до нескольких раз в неделю), внимание к показателям ухудшения кардиологической патологии**
- **Оценка и минимизация иных факторов риска (алкоголь, пересмотр сопутствующей терапии и иные)**
 - **Принятие незамедлительных мер при выявлении отклонений параметров**
- **Информирование пациента о высоком риске кардиологических нарушений (на протяжении лечения и в течение нескольких месяцев после завершения) и симптомах ухудшения состояния (тахикардия, сердцебиение, обморок, головокружение, слабость)**

Завершение лечения

Механизмы индуцированного алкоголем поражения периферической нервной системы

**Злоупотребление
алкоголем**

≥ 60 г / день

Индивидуальные
модифицирующие
риск факторы:
поведенческие,
генетические,
биологические, тип
злоупотребления



- Оксидативный стресс
- Свободнорадикальное повреждение периферических нервных волокон
- Активация микроглии спинного мозга
- Активация mGlu5 рецепторов спинного мозга
- Активация симпато-адреноловой гипоталамо-гипофизарной системы
- Нутритивный дефицит (нарушение абсорбции и фосфорилирования тиамина, снижение депо тиамина в печени)
- Аксональная дегенерация
- Снижение плотности нервных волокон
 - Сегментарная демиелинизация

**Потенциально
инвалидизирующее**

Алкогольная нейропатия
(спонтанная жгучая боль, гипералгезия, онемение, аллодиния, утрата ощущения вибрации, мышечная слабость)

Повышение риска
и степени тяжести
нейропатии

**Lzd
Cs, FQs**

Митохондриальная
ТОКСИЧНОСТЬ

Особенности выполнения рутинного мониторинга безопасности пациентов

I. Краткий скрининг на периферическую нейропатию (КСПН) до начала и на протяжении лечения

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

Пациент оценивает тяжесть каждого симптома по шкале от 01 (легкий) до 10 (крайне тяжелый) для правой и левой стоп и ног

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		

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

Для определения индекса субъективной тяжести сенсорной нейропатии используется самая высокая из полученных оценок симптомов

Особенности выполнения мониторинга безопасности пациентов

II. Оценка восприятия вибрации

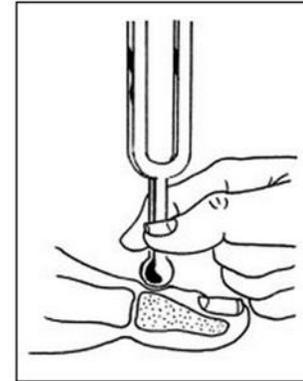
Свести концы камертона на 128 Гц так, чтобы их стороны едва соприкасались

Поместить вибрирующий камертон на костный выступ на руке или запястье пациента, чтобы убедиться, что пациент узнает вибрацию или «гул» камертона

Немедленно после этого осторожно и плотно прижать камертон к верхней части дистального межфалангового сустава одного большого пальца ноги и начните отсчет секунд

Попросите пациента сказать, когда вибрация прекратится

Повторить для большого пальца другой ноги



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

III. Оценка глубоких сухожильных рефлексов

Подходы к оценке и мерам при периферической нейропатии

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 субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН* с любой стороны равен 1–3.	Умеренный дискомфорт; требуется ненаркотическая анальгезия; и/или индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН* с любой стороны равен 4–6.	Сильный дискомфорт; или требуется наркотическая анальгезия, приводящая к улучшению симптомов; и/или индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 7–10.	Инвалидизирующая; или не поддающаяся наркотической анальгезии
Действие	Отмена Cs/Trd, 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 не являются необходимыми в данной схеме, рассмотреть вопрос о приостановке применения этих препаратов.	Отмена Cs/Trd, а также Lzd. Если симптомы ослабевают, а указанные препараты необходимы для данной схеме, рассмотреть вопрос о повторном назначении Cs/Trd. <u>Повторное назначение Lzd не проводить.</u> Обеспечить симптоматическое лечение, как указано ниже.	То же, что для 2-й степени.	То же, что для 2-й степени.

Lzd, Cs/Trd, H, S, Km, Am, Cm, FQs, редко - Pto/Eto, E

* краткий скрининг на периферическую нейропатию

Дополнительные меры минимизации риска у пациентов индуцированным алкоголем поражением нервной системы

Назначение лечения



Алкогольная периферическая нейропатия

- **Дополнительная индивидуальная оценка соотношения польза-риск с учетом альтернатив**
- **Расширение объема неврологического обследования**
- **Привлечение невролога для оценки на этапе включения, мониторинга и выявления отклонений**
- **Повышение частоты мониторинга, внимание к показателям ухудшения неврологического статуса**
- **Оценка и минимизация иных факторов риска (алкоголь)**
 - **Принятие незамедлительных мер при выявлении отклонений параметров**
- **Информирование пациента о высоком риске неврологических нарушений**
 - **Профилактический прием витамина B6**

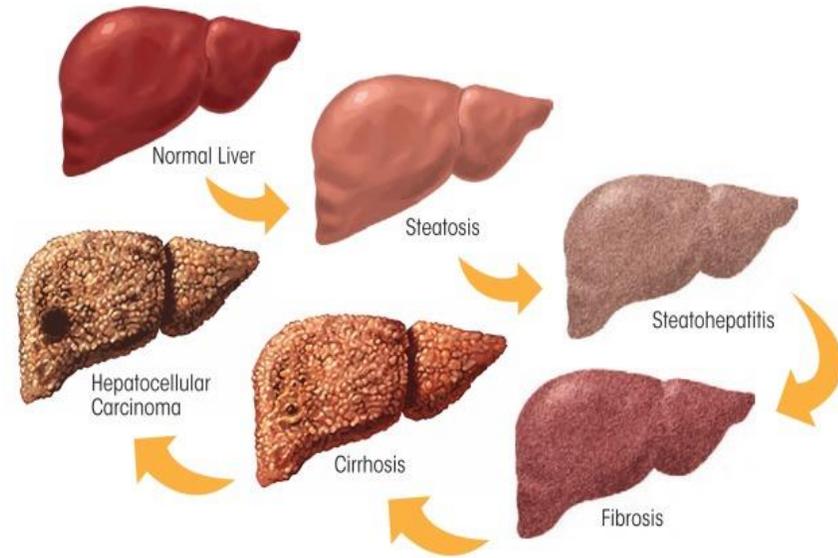
Завершение лечения

Механизмы индуцированного алкоголем поражения печени

**Злоупотребление
алкоголем**

≥ 60 г / день

Индивидуальные
модифицирующие
риск факторы:
поведенческие,
генетические,
биологические, тип
злоупотребления



- Оксидативный стресс
- Свободнорадикальное повреждение гепатоцитов
 - Депонирование липидов в гепатоцитах – стеатоз
 - Воспалительное поражение печени – статогапатит (до 35%)
 - Фиброз
 - Цирроз (8-20%)

Гепатиты

Повышение риска
и степени тяжести

Bdq, FQs

Рутинный минимальный мониторинг гепатотоксичности и панкреатотоксичности

Мониторинг и оценка	Рекомендуемая частота
АЛТ, АСТ, билирубин	До начала лечения и затем ежемесячно у пациентов, получающих Vdq. У пациентов с вирусным гепатитом – каждые 1-2 недели первый месяц и затем каждые 1-4 недели. γ-ГГТ – более чувствительный маркер алкогольного повреждения печени. АСТ:АЛТ >2 (до 80% пациентов с алкогольным поражением печени)
Липаза	До начала лечения Vdq. При возникновении абдоминальной боли у пациентов, получающих Lzd, Vdq, D4T, ddl, ddc

↓
Дополнительные меры минимизации риска у пациентов индуцированным алкоголем поражением печени

- Информирование пациента о высоком риске нарушений со стороны печени
- Восполнение нутритивного дефицита (потребление белка 1,5 г/кг, 35-49 ккал/кг, микроэлементы (Se, Zn, CU, Mg)
- Оценка и минимизация иных факторов риска (алкоголь, сопутствующая терапия и иные)
- Повышение частоты мониторинга биомаркеров гепатотоксичности

Меры при развитии НР: гепатотоксические реакции

Z, H, R, Pto/Eto, Bdq, PAS

Повышение АЛТ, АСТ, билирубина

Повышение АЛТ, АСТ > 3 раз от верхней границы нормы

Повторить измерение в течение 48 часов

Оценить возможность отмены других гепатотоксических препаратов, исключения иных факторов (алкоголь)

+ повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы

Персистирование > 2 недель

Приостановка Bdq
Контроль до улучшения показателей
Решение вопроса о возобновлении

Повышение АЛТ, АСТ > 5 раз от верхней границы нормы

Прекращается прием всех гепатотоксических препаратов

Отсутствие улучшения в течение 3х дней – остановка приема всех препаратов

Оценка и устранение иных факторов ухудшения функции печени – наиболее частые вирусный гепатит (А, В и С) и прием алкоголя (исключить прием)

Контроль до улучшения показателей (1 раз в 3 дня)

Возобновление приема (постепенно) от менее к более гепатотоксическому с контролем каждые 3 дня. Замена при наличии возможности

Заключение

- У пациентов с индуцированным алкоголем поражением сердечно-сосудистой системы, периферической нервной системы и печени повышен риск развития серьезных нежелательных реакций при приеме противотуберкулезных препаратов.
- С целью снижения риска жизнеугрожающих реакций у пациентов с алкогольным поражением требуются дополнительные меры мониторинга и управления рисками.
- Имеются страновые различия в характеристиках популяции пациентов по потреблению алкоголя и сопутствующим нарушениям органов и систем.
- Необходимо дальнейшее изучение особенностей профиля безопасности новых противотуберкулезных препаратов у пациентов с алкогольным нарушением органов и систем с целью определения оптимальной стратегии минимизации рисков развития неблагоприятных исходов лечения.



**БЕЗОПАСНОСТЬ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КАЧЕСТВО**



**Спасибо за
внимание!**

Вопросы?