



СОТРУДНИЧАЮЩИЙ ЦЕНТР ВОЗ
ПО ОЦЕНКЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ
И РЕЖИМОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИДН



Кардиотоксичность противотуберкулезных лекарственных средств, надлежащий мониторинг и управление кардиотоксичностью

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.
- Подходы к мониторингу и управлению рисками.
- Группы риска развития серьезных кардиологических осложнений.
- Примеры ведения пациентов с серьезной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Особенности профиля безопасности новых препаратов

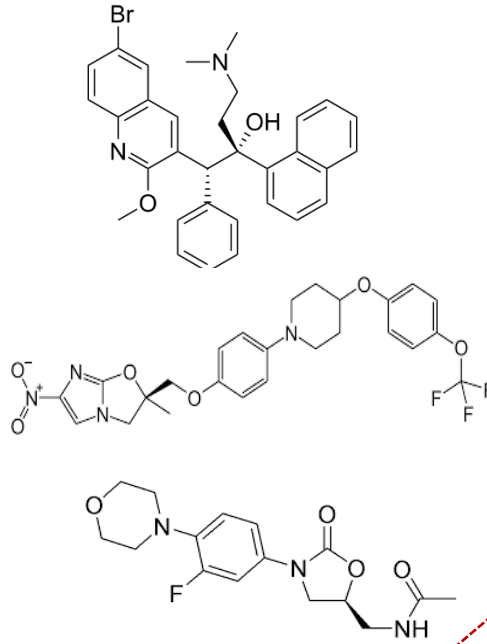
Vdq, Dlm, Cfz, Mfx

Кардиотоксические свойства:

- Увеличение интервала QT
(удлинение интервала QT,
нарушения ритма / проводимости)

Vdq

- Прямое кардиомиотоксическое действие
(локализованные / распространенные изменения миокарда, гипертрофия, перегрузка отделов сердца, ОКН, ОСН, прогрессирование СН и иные)



Потенциально инвалидизирующие

Потенциально жизнеугрожающие

Определяют основную часть серьезных исходов, связанных с лечением

Реакции взаимодействия:

- С лекарственными средствами удлиняющими интервал QT
 - С лекарственными средствами, изменяющими фармакокинетику Vdq, Dlm

Vdq

Гепатотоксические свойства:

- Повышение активности АТ
- Гепатиты

Lzd

Митохондриальная токсичность:

- Нейротоксичность (поражение периферической нервной системы, зрительного нерва)
- Гематотоксичность (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)
- Лактоацидоз

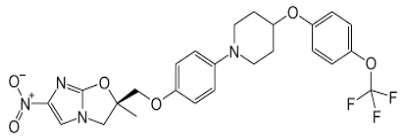
Dlm

Альбумин-зависимая биотрансформация

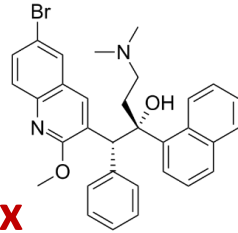
Факторы риска:

- наличие ишемических /дисметаболических нарушений,
нарушений ритма, СН в анамнезе
 - возраст пациентов
 - употребление алкоголя
 - электролитные нарушения

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

Ишемические и
дисметаболические
нарушения,
заболевания
коронарных
артерий,
нарушения ритма

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

Потенциально
жизнеугрожающ
ие

Факторы риска

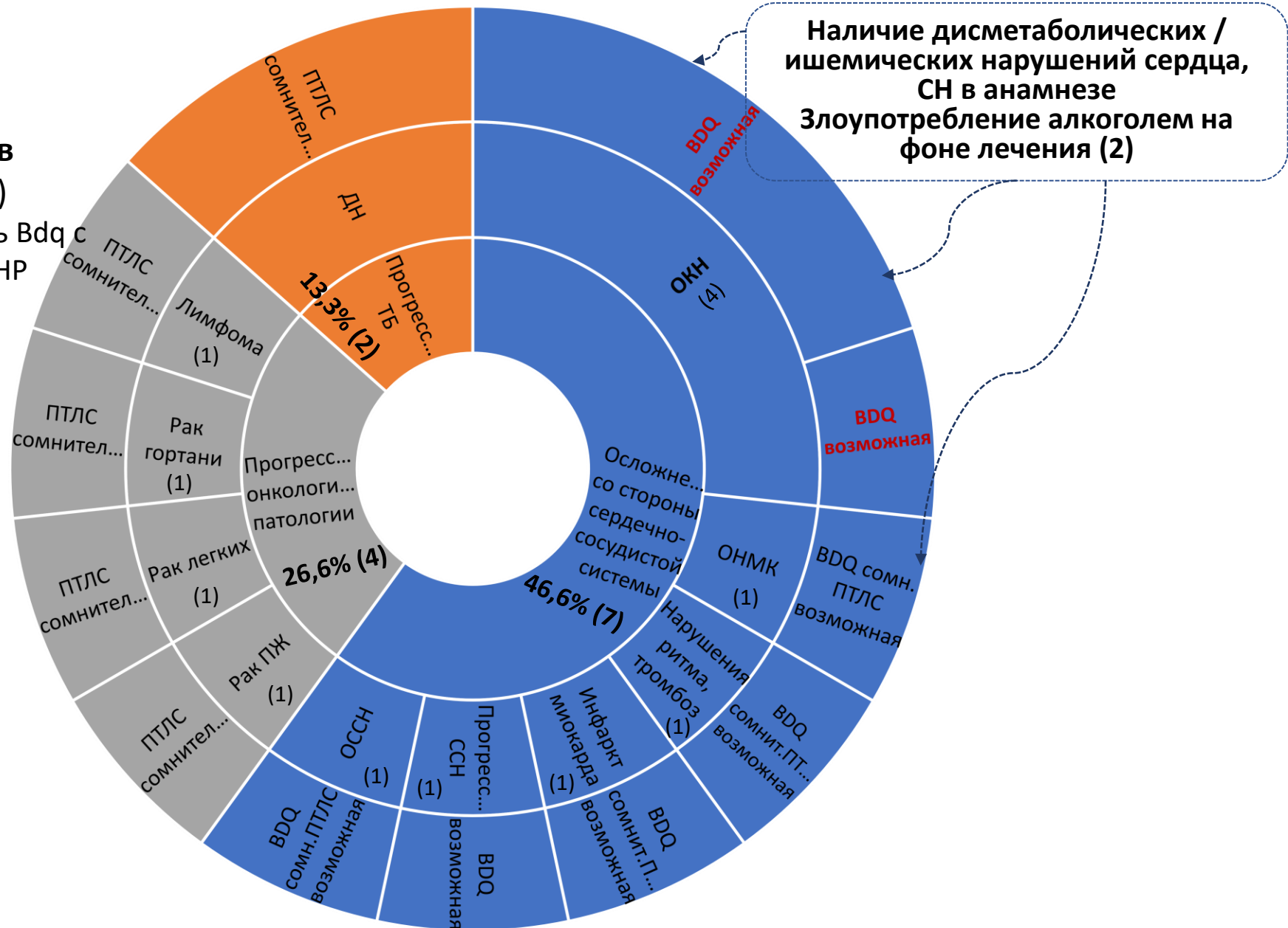
- наличие (ишемических /дисметаболических и нарушений ритма) в анамнезе
- возраст пациентов
- употребление алкоголя
- электролитные нарушения
- лекарственное взаимодействие

Профиль безопасности новых режимов лечения: летальные исходы

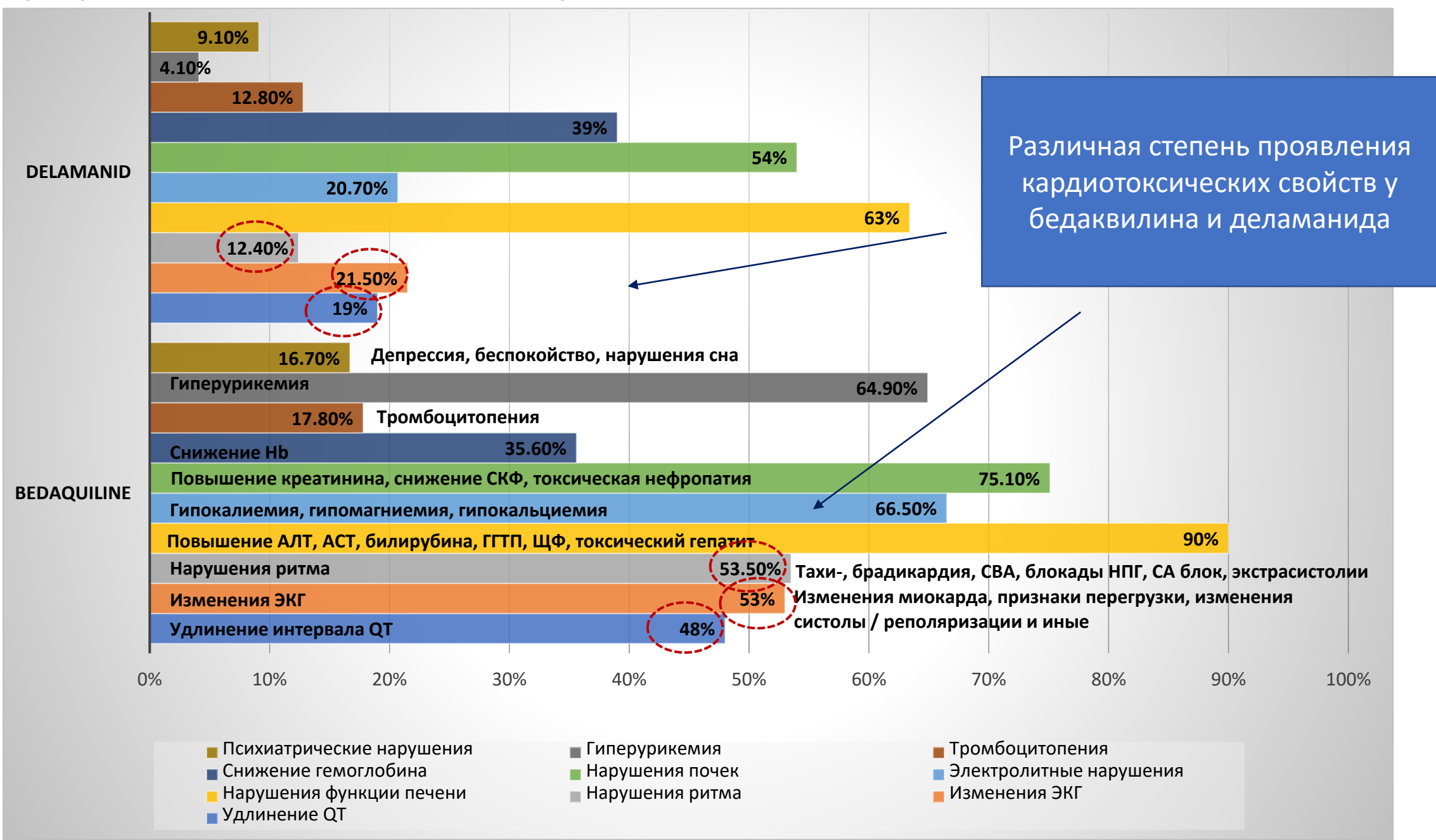
Vdq + ПТЛС
2,1 % (16)

летальных исходов
(из 763 пациентов)

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

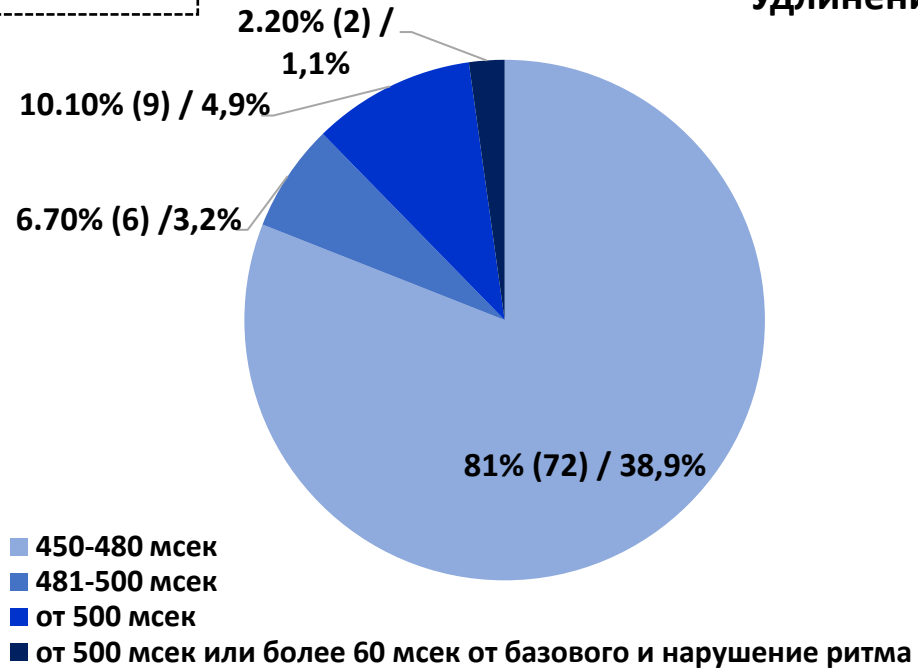


Профиль безопасности новых режимов лечения: очень частые НР



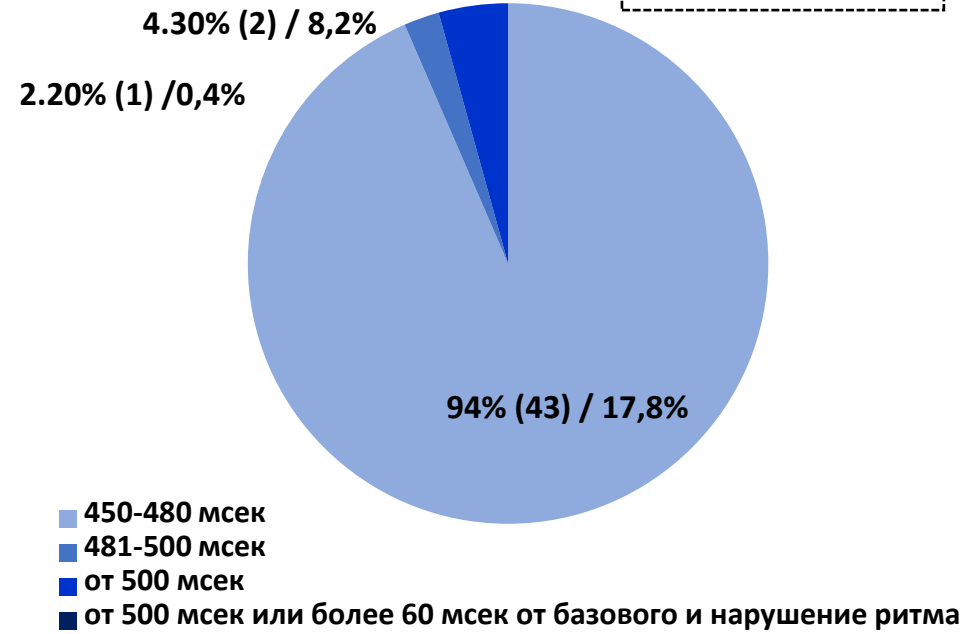
Профиль безопасности новых режимов лечения: кардиотоксические свойства

Bdq + ПТЛС



Удлинение интервала QT

DIm + ПТЛС



Проаритмогенные свойства
(удлинение интервала QT, нарушения ритма / проводимости)

Дисметаболические / ишемические нарушения
(локализованные / распространенные изменения миокарда, гипертрофия, перегрузка отделов сердца, ОКН, ОСН, прогрессирование СН и иные)

Факторы риска

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

ММР:

- регулярный мониторинг (с учетом индивидуальных факторов риска)
- минимизация модифицируемых факторов риска
- принятие незамедлительных мер в случае НР
 - учет взаимодействия
- невключение / исключение пациентов, для которых риск превышает пользу

Вdq: критерии безопасности начала лечения, мониторинг безопасности и меры минимизации риска

МОНИТОРИНГ на протяжении всего лечения:

- Регулярный мониторинг **ЭКГ, оценка QTcF**
- Для пациентов с факторами риска – **БОЛЕЕ ЧАСТЫЙ МОНИТОРИНГ И ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПРИ УХУДШЕНИИ**
- Регулярный лабораторный мониторинг **АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина, ГГТП, липазы, креатинина, СКФ, ТТГ, K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} параметры крови, глюкоза**
- Регулярный клинический мониторинг, контроль периферической нейропатии, зрения, осмотр офтальмолога, осмотр невропатолога и психиатра (по показаниям)

1 мес. 2 мес. 3 мес. 4 мес. 5 мес. 6 мес. 9 мес. 12 мес. 15 мес. 18, 21, 24 мес.

На этапе включения:

- Длительность интервала **QTcF \leq 450 мсек** (п.и.)
- **Отсутствие тяжелых нарушений функции печени**
- **Отсутствие нарушений ритма в анамнезе (torsade de pointes, желудочковые аритмии), заболеваний коронарных артерий, сердечная недостаточность**
- Отсутствие гипотирозидизма, в том числе в анамнезе
- Отсутствие брадиаритмии, в том числе в анамнезе
 - Отсутствие гипокалиемии
- Одновременный прием фторхинолонов, с существенным потенциалом удлинения интервала QT (Mfx, Gfx)
- Отсутствие беременности

Отмена лечения при:

- Увеличение интервала **QTcF $>$ 500 мсек**
- **Повышение АСТ, АЛТ $>$ чем в 5 раз от ВГН, или АСТ, АЛТ, билирубин $>$ чем в 2 раза от ВГН**

Контроль взаимодействия:

- С ЛС, увеличивающими интервал QT (фторхинолоны, клофазимин)
 - С гепатотоксическими ЛП
- Ингибиторами (н-р, АРВТ, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) и индукторами CYP3A4 (н-р, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)

D1m: критерии безопасности начала лечения, мониторинг безопасности и меры минимизации риска

На протяжении всего лечения:

- Регулярный мониторинг **ЭКГ, оценка QTcF**
- Регулярный лабораторный мониторинг АСТ, АЛТ, ЩФ, **билирубина**, ГГТП, креатинин, СКФ, ТТГ, **K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺** параметры крови, **альбумин**, глюкоза
- Регулярный клинический мониторинг, осмотр офтальмолога, осмотр невропатолога (по показаниям)

1 мес. 2 мес. 3 мес. 4 мес. 5 мес. 6 мес. 9 мес. 12 мес. 15 мес. 18, 21, 24 мес.

На этапе включения:

- Не должны включаться пациенты с уровнем альбумина **< 2,8 г/дл**
 - Интервал QTcF > 500 мсек
- Прием сильных ингибиторов СYP3A4 (н-р, карбомазепин)
- Нарушения ритма в анамнезе (*torsade de pointes*, желудочковые аритмии), заболеваний коронарных артерий, СН, электролитных нарушений и других **факторов риска нарушений ритма** – если польза превышает риск и **при очень частом мониторинге**
- Не рекомендуется пациентам с умеренными-тяжелыми нарушениями функции печени
- Обязательное информированное согласие

Отмена лечения / усиление мониторинга при:

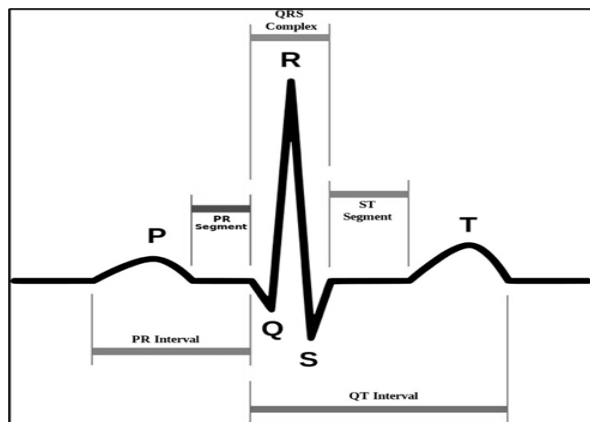
- Увеличение интервала QTcF > **500 мсек**
- При QTcF > **450/470 м/ж** – более частый мониторинг ЭКГ и электролитов, корректировка
- Уровень альбумина **< 3,4 г/дл** более частый мониторинг ЭКГ

Контроль взаимодействия:

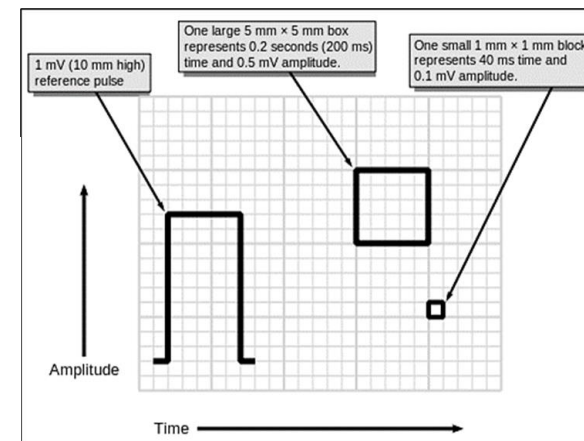
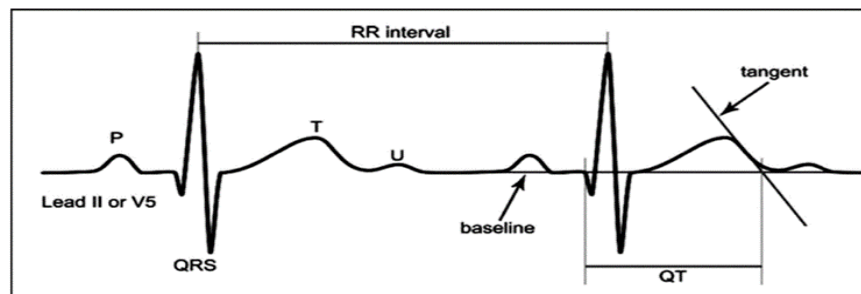
- С ЛС, увеличивающими интервал QT (фторхинолоны, клофазимин); с ФХ
- QT возрастал на 60 мсек – более частый мониторинг
 - С гепатотоксическими ЛС
- Ингибиторами СYP3A4 (н-р, лопинавир/ритонавир) – повышение плазменных концентраций метаболита и риска удлинения интервала QT

Рутинный минимальный мониторинг кардиотоксичности и нарушений ритма

Мониторинг и оценка	Рекомендуемая частота
ЭКГ	До начала лечения Vdq 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 Vdq, 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)



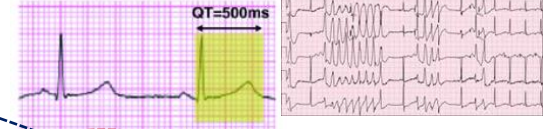
$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$



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⁺, Ca²⁺, Mg²⁺)

K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺
в интервале нормы
Пациент стабилен

Продолжение приема
Еженедельный
(минимум)
мониторинг QTcF

K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺
не в норме

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

QTcF > 500 мсек

Подтверждение при повторном измерении

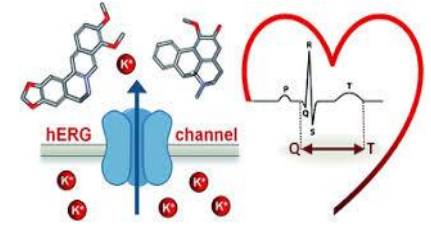
Остановка Bdq, Dlm и других ЛС,
удлиняющих интервал QT

Оценка и поддержание в
интервале нормы сывороточных
электролитов (K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺)

Еженедельный
(минимум) мониторинг QTcF

Контроль функции почек и
печени

Удлинение интервала QT : факторы риска и управление риском



Немодифицируемые факторы риска	Потенциально модифицируемые факторы риска
Женский пол (в 70% случаев)	Гипокалиемия или тяжелая гипомагниемия
Возраст (с увеличением повышается)	Брадикардия
Генетическая предрасположенность <ul style="list-style-type: none"> • Врожденное удлинение QT • Внезапная смерть в семейном анамнезе • Индуцированное ЛС удлинение интервала QT в анамнезе 	Взаимодействия с ЛС <ul style="list-style-type: none"> • Назначение >1 ЛС удлиняющего интервал QT • Назначение ЛС, ингибирующего метаболизм ЛС удлиняющего интервал QT • ЛС, вызывающие нарушения сывороточных электролитов или функции почек / печени
Органические поражения сердца/Дисфункция ЛЖ Низкая фракция выброса ЛЖ, гипертрофия ЛЖ, ишемия миокарда	Голодание или ожирение (<i>висцеральное</i>)
Нарушение элиминации ввиду заболеваний почек или печени	Высокая плазменная концентрации ввиду передозировки или высокой скорости в/в введения

Регулярный мониторинг и контроль факторов риска (ЛС, питание, нарушения)

Контроль взаимодействий
Индивидуализированный мониторинг QTcF

Контроль фактора риска (питание)

Корректировка дозы

Во всех случаях:
Измерение QTcF до начала лечения
Основанный на риске подход для определения более частого индивидуального плана мониторинга QTcF (1 и более факторов риска)

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 с заболеваниями сердечно-сосудистой системы



Гипертензия

Заболевания коронарных артерий (ИМ)

Кардиомиопатия

Нарушения ритма сердца

Назначение лечения

- **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

Практические примеры ведения пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Пациентка (ж, 1964 г.р.). Д-з: **Диссеминированный туберкулез легких, МБТ+, ШЛУ, осложненный двусторонним плевритом.**

ДН1-2. ИБС: **АКС, атеросклероз аорты. Недостаточность АК с регургитацией 1ст., МК с регургитацией 1 ст., ТК с регургитацией 1 ст. Н2А NYHA3. Болезнь Эрдгейма Честера (ВТС от 04.2017 г).** Аутоиммунный тиреоидит. Узловой зоб. Проявление ЦВБ на фоне церебрального атеросклероза.

УЗИ сердца: Аорта не расширена, уплотнена, фиброз АоК, аортальная регургитация 1 ст., фиброз МК, митральная регургитация 1ст, регургитация на ТК 1ст., на КЛА 2 ст. Гипертрофия миокарда ЛЖ, МЖП, дилатация ПЖ, систолическая функция ЛЖ сохранена, ФВ 57%, дилатация ствола левой ветви ЛА, ДЛА 35,7 мм.рт.ст.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 68/в мин, горизонтальное положение ЭОС. Распространенные изменения миокарда левого желудочка. На начало лечения QTcF 440 мс.

Дополнительная
консультация кардиолога

Dlm, Lzd, Cfz, Cs, Imp Amx/Clv (6 месяцев лечения)
Mfx, Imp/Cst, Amx/Clv, Cfz, Cs (3 месяца)
Mfx, PAS, Cfz, Cs (2 месяца)

Практические примеры ведения пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Мониторинг ЭКГ на начальном этапе – 2 раза в неделю, затем еженедельно, мониторинг адаптировался согласно получаемым результатам



1. Дальнейшие нарушения ЭКГ: отмечается увеличение распространения диффузных изменения миокарда ЛЖ, отмечался эпизод синусовой тахикардии, неоднократно регистрировалось удлинение электрической систолы желудочков.
2. Удлинение интервала QTcF – на протяжении 3 месяцев от 450 до 480 мс



Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для дальнейшего лечения с положительной клинико-лабораторной динамикой. Закончила курс лечения, снята с учета. По настоящее время данных за рецидив заболевания не выявлено.

Заключение

- Новые противотуберкулезные препараты характеризуются рядом особенностей профиля безопасности, включая кардиотоксические свойства.
- Назначение лечения новыми ПЛЛП должно выполняться с учетом риска кардиотоксических свойств с индивидуальной оценкой соотношения польза-риск в случае наличия факторов риска.
- Рекомендациями по ведению пациентов предусмотрен обязательный комплекс мероприятий по мониторингу, позволяющий обеспечить выявление опасных сердечно-сосудистых нарушений. Мониторинг должен быть адаптирован к индивидуальным факторам риска пациента.
- Мероприятия по управлению риском обеспечивают предотвращение неблагоприятных исходов лечения и достижения терапевтического эффекта, в том числе, у пациентов имеющих факторы риска сердечно-сосудистых осложнений.



**БЕЗОПАСНОСТЬ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КАЧЕСТВО**



**Спасибо за
внимание!**

Вопросы?