



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



# 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

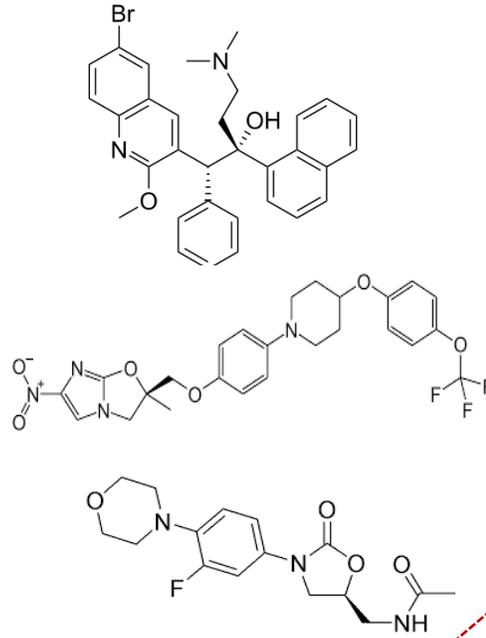
## **Vdq, Dlm, Cfz, Mfx**

### **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

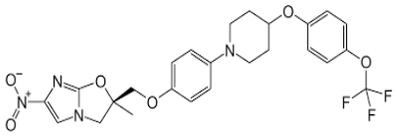
## **Dlm**

**Альбумин-зависимая биотрансформация**

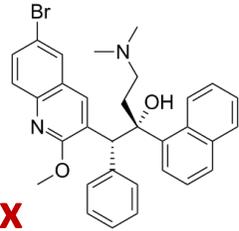
### **Факторы риска:**

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

# Механизмы проаритмогенного и кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов



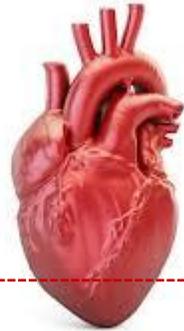
**Bdq, Dlm, Cfz, Mfx**



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

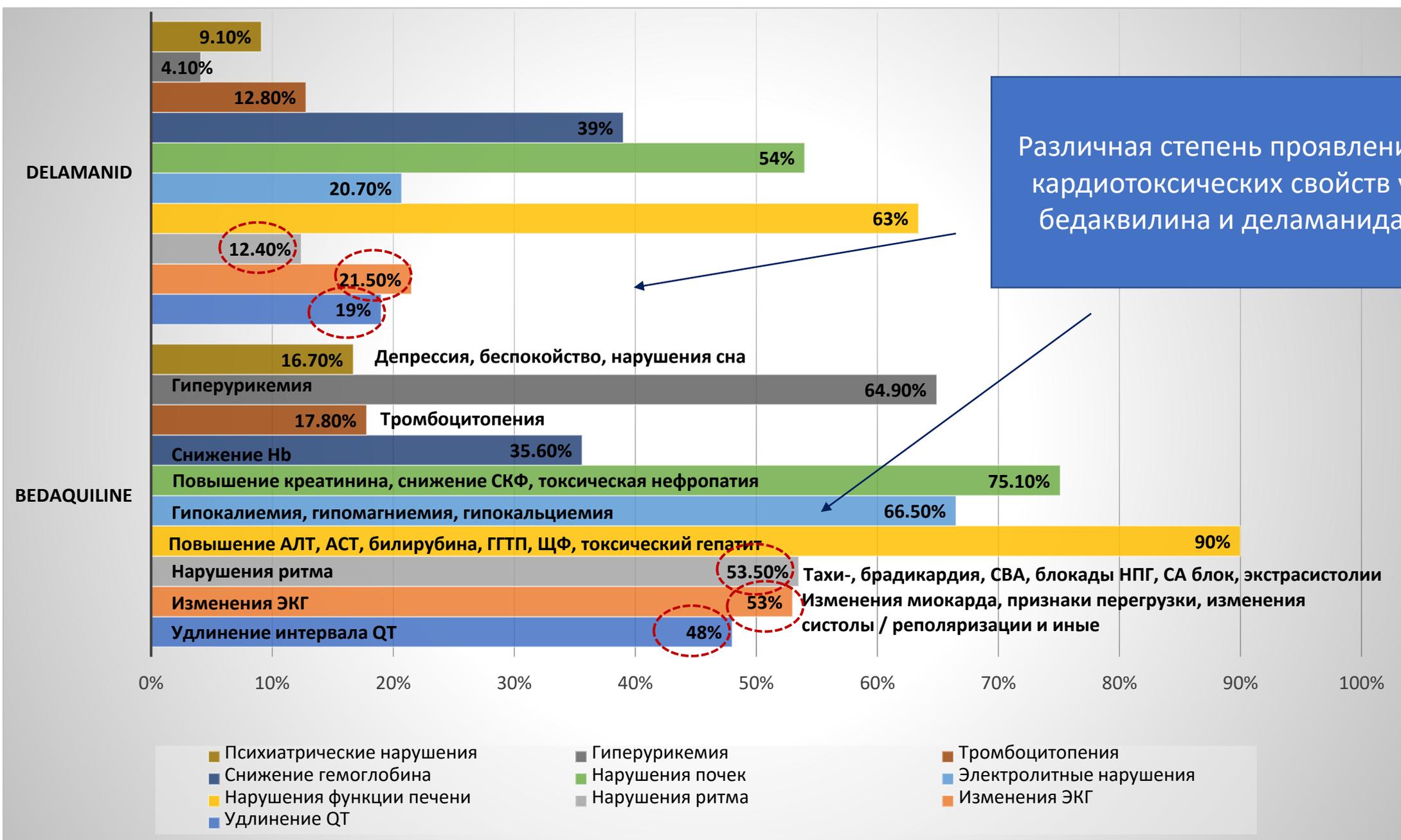
Потенциально  
жизнеугрожающ  
ие

**Факторы риска**

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

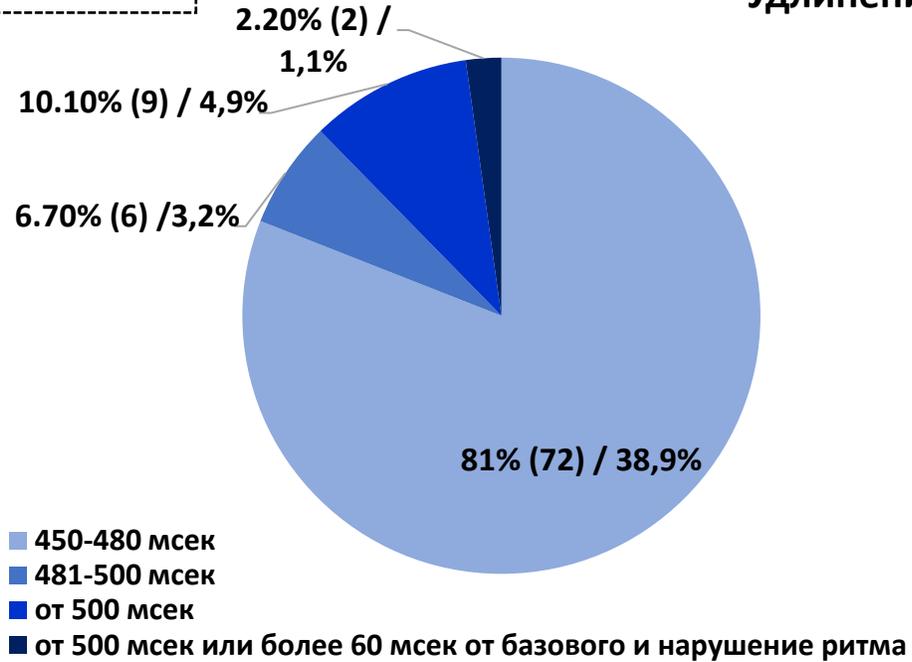


# Профиль безопасности новых режимов лечения: очень частые НР



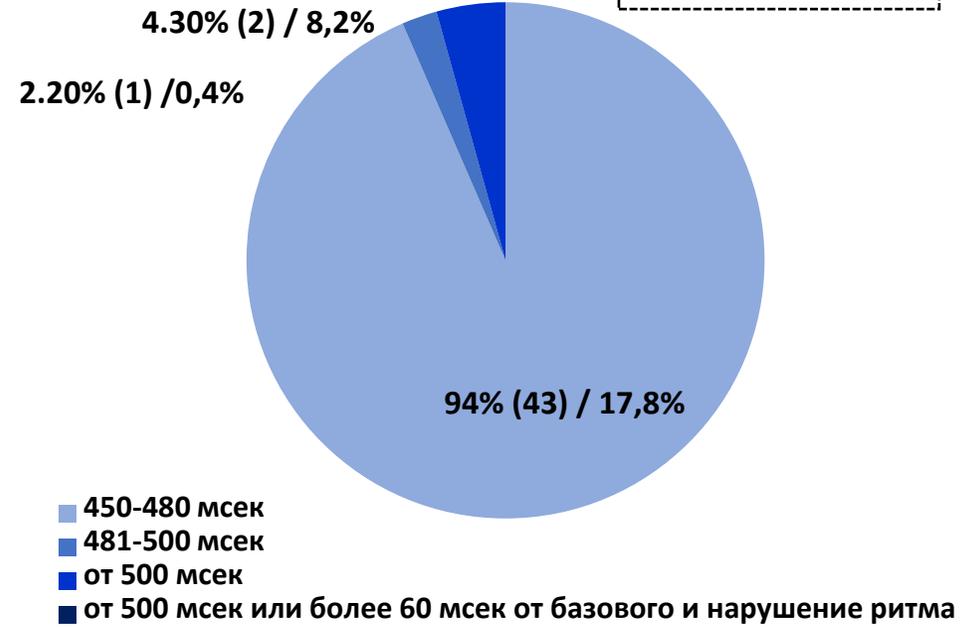
# Профиль безопасности новых режимов лечения: кардиотоксические свойства

**Bdq + ПТЛС**



**Удлинение интервала QT**

**Dlm + 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)

# DIm: 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<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>** 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:

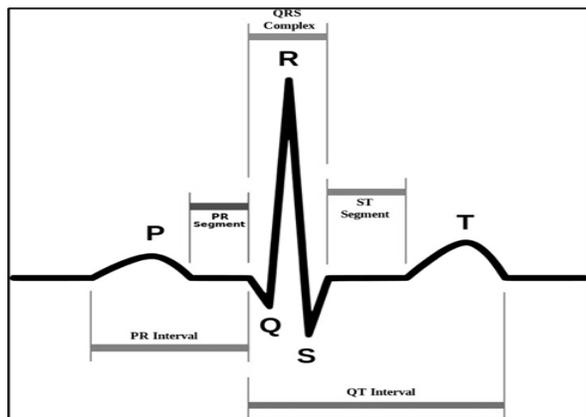
- Увеличение интервала QTcF > **500 мсек**
- При QTcF > **450/470 м/ж** – более частый мониторинг ЭКГ и электролитов, корректировка
- Уровень альбумина **< 3,4 г/дл** более частый мониторинг ЭКГ

## Контроль взаимодействия:

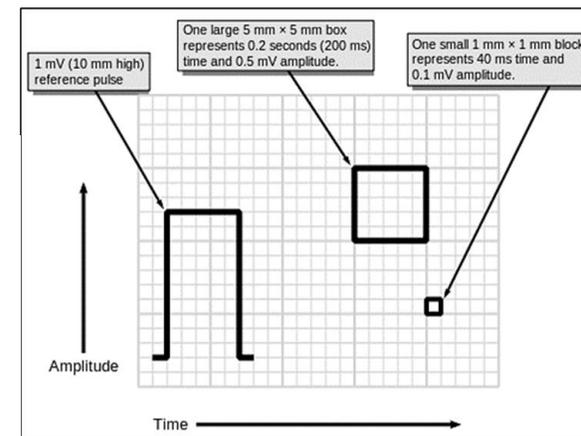
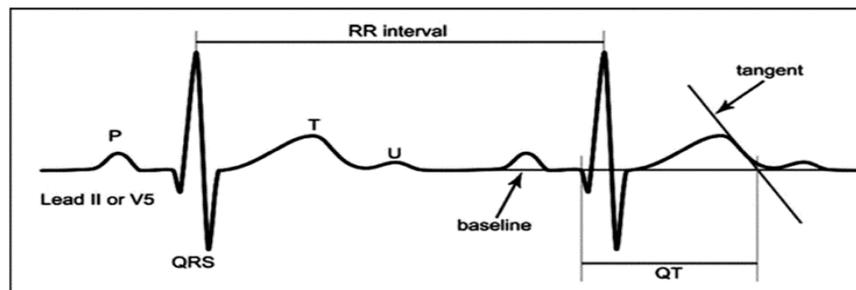
- С ЛС, увеличивающими интервал QT (фторхинолоны, клофазимин); с ФХ
- QT возрастал на 60 мсек – более частый мониторинг
  - С гепатотоксическими ЛС
- Ингибиторами СYP3A4 (н-р, лопинавир/ритонавир) – повышение плазменных концентраций метаболита и риска удлинения интервала QT

# Рутинный минимальный мониторинг кардиотоксичности и нарушений ритма

Мониторинг и оценка	Рекомендуемая частота
ЭКГ	До начала лечения 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)



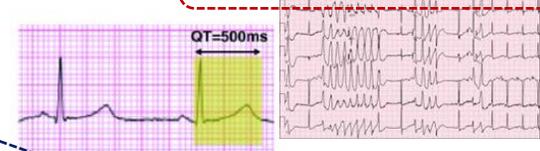
$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$



# 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

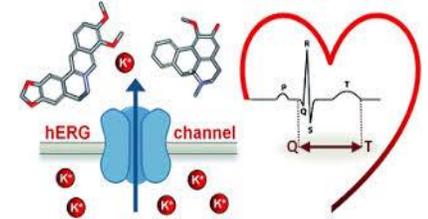
Остановка Bdq, Dlm и других ЛС,  
удлиняющих интервал QT

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 и управление риском



Немодифицируемые факторы риска	Потенциально модифицируемые факторы риска
Женский пол (в 70% случаев)	Гипокалиемия или тяжелая гипомагниемия
Возраст (с увеличением повышается)	Брадикардия
<b>Генетическая предрасположенность</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Врожденное удлинение QT</li> <li>• Внезапная смерть в семейном анамнезе</li> <li>• Индуцированное ЛС удлинение интервала QT в анамнезе</li> </ul>	<b>Взаимодействия с ЛС</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Назначение &gt;1 ЛС удлиняющего интервал QT</li> <li>• Назначение ЛС, ингибирующего метаболизм ЛС удлиняющего интервал QT</li> <li>• ЛС, вызывающие нарушения сывороточных электролитов или функции почек / печени</li> </ul>
<b>Органические поражения сердца/Дисфункция ЛЖ</b> 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
<b>Clarithromycin</b> <b>Erythromycin</b> <b>Chloroquine</b> <b>Hydroxychloroquine</b> <b>Pentamidine</b> Azithromycin Roxithromycin Telithromycin <b>Moxifloxacin</b> Amantadine Gatifloxacin	<b>Amiodarone</b> <b>Disopyramide</b> <b>Dofetilide</b> <b>Ibutilide</b> <b>Procainamide</b> <b>Quinidine</b> <b>Sotalol</b>	<b>Chlorpromazine</b> <b>Haloperidol</b> <b>Risperidone</b> <b>Quetiapine</b> Sertindole Ziprasidone Lithium Clozapine Olanzapine <b>Thioridazine</b>	Methadone	Ondansetron Dolasetron Granisetron	Escitalopram <b>Venlafaxine</b> <b>Amitriptyline</b> <b>Desipramine</b> <b>Imipramine</b> <b>Sertraline</b>	Omeprazole Esomeprazole Pantoprazole

### Факторы риска гипокалиемии, гипомагниемии

<b>Петлевые и тиазидные диуретики</b>	Фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид
<b>Нефротоксические ЛС</b>	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?*