

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ВО ФТИЗИАТРИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Врач-фтизиатр ГПТД г. Макеевки МЗ ДНР
Кукурика А.В.**

«Актуальные вопросы кардиологии»
Донецк, 10 декабря 2021г.

Кардиотоксичность в практике фтизиатра

01

Специфическое
персистирующее
воспаление легочной ткани

02

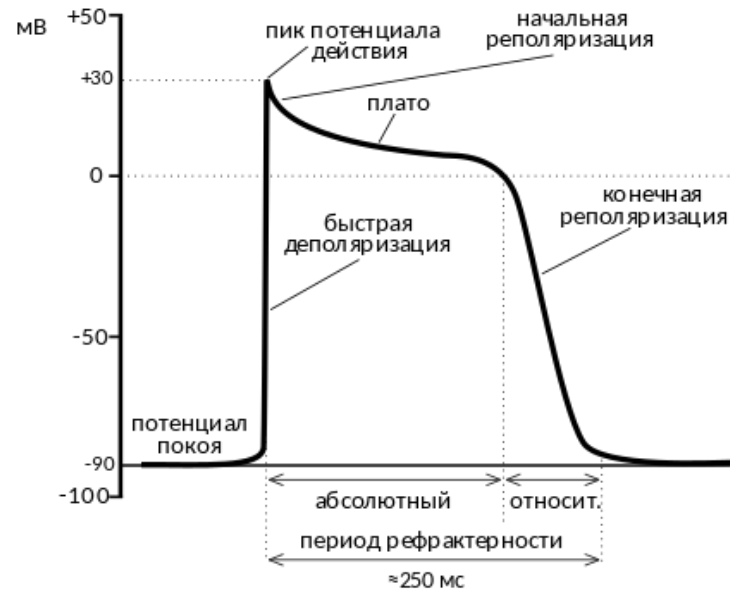
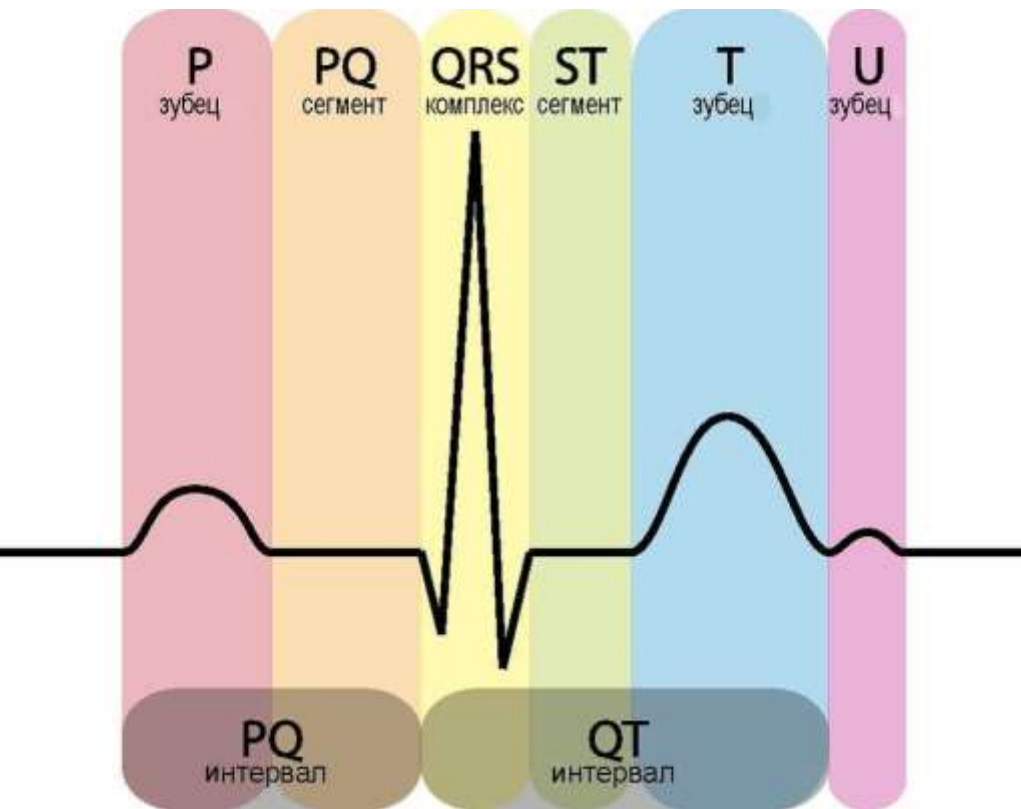
Выброс в кровоток
провоспалительных цитокинов

03



Высокий риск легочно-
сердечной коморбидности

Кардиотоксичность – редкое, но грозное явление в структуре нежелательных побочных реакций (НПР) при лечении больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ ТБ).



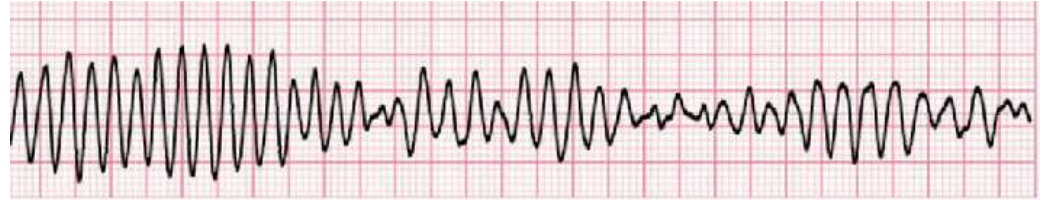
Интервал QT

отображает длительность
 результирующей потенциалов
 действия кардиомиоцитов и
 характеризует электрическую
 систолу желудочков сердца.

Синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT):

- удлинение интервала QT на стандартной ЭКГ;
- двухфазные, зазубренные зубцы T, альтернация зубца T в полярности или в амплитуде;
- приступы потери сознания или синкопе;
- развитие фатальных желудочковых аритмий, в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» - **torsade de pointes** (TdP);
- внезапная сердечная смерть (ВСС).

Torsade de pointes

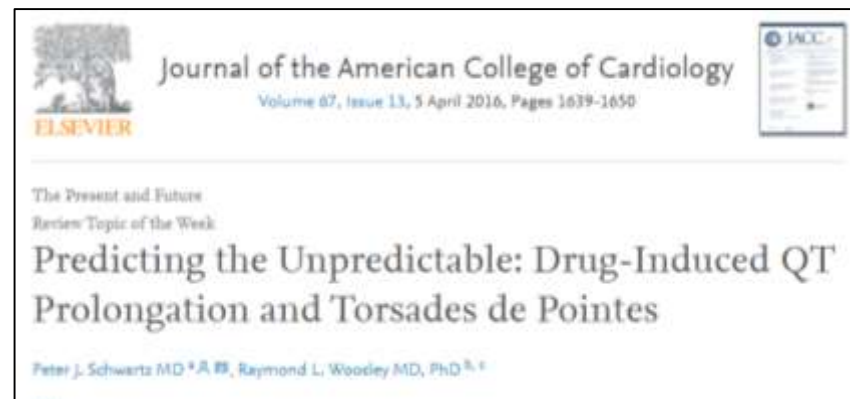
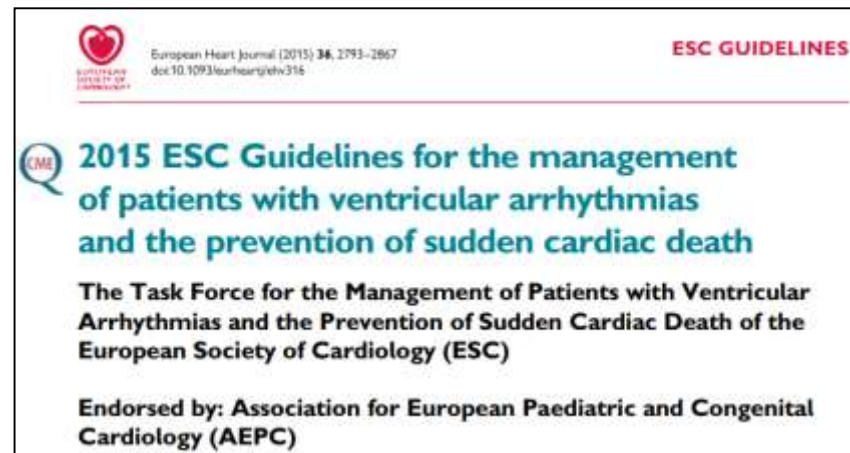


Фибриляция желудочков



Факторы риска развития СУИ QT:

- больные старших возрастных групп (≥ 60 лет);
- женский пол;
- личный или семейный анамнез (врожденный СУИ QT, генный полиморфизм)
- сопутствующая кардиологическая патология;
- дисфункция почек и печени;
- нарушение электролитного баланса (гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия);
- применение >1 ЛС, увеличивающих QT или замедляющих сердечный ритм, конкурирующих на путях метаболизма и изменяющих концентрации друг друга (в т.ч. применение нескольких ПТП, удлиняющих QT)



Длительность интервала QT в норме коррелирует с ЧСС, что обуславливает необходимость его коррекции

Корригированный интервал QT (QTc):

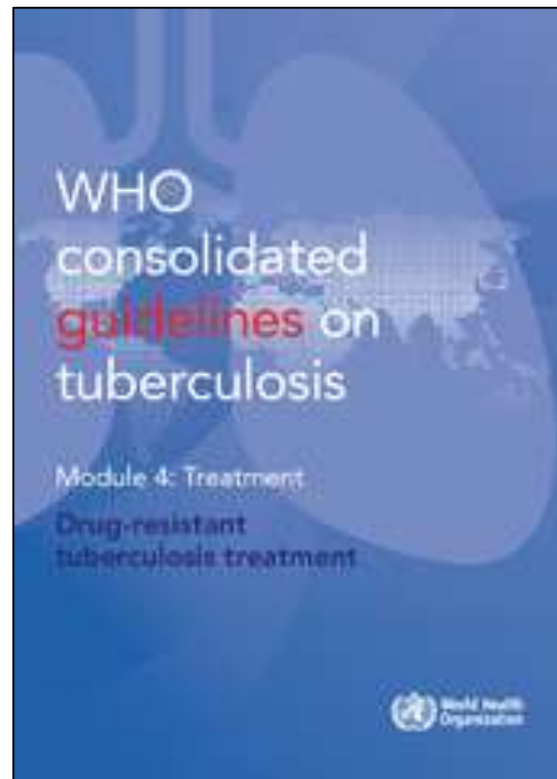
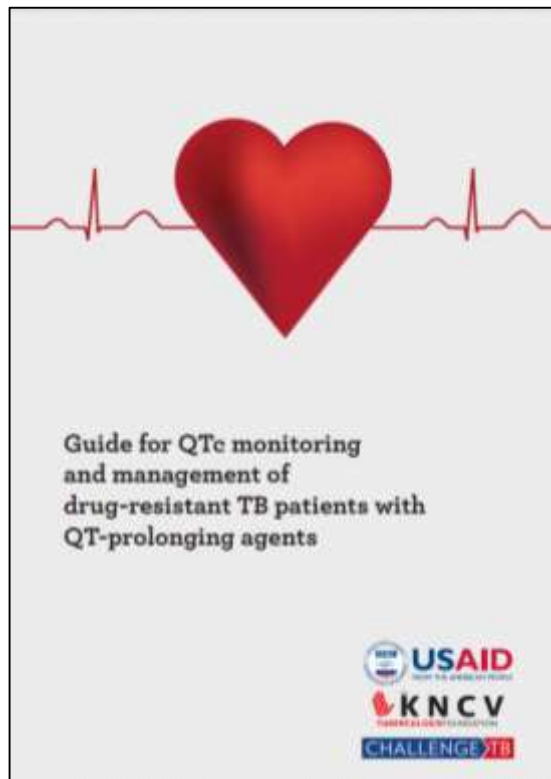
- Bazett;
- Fredericia;
- Framingham;
- Hodges.

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

QTcF	Male	Female (ms)	Action needed
Normal	<430 ms	<450 ms	If feasible, supplement with manual reading*
Borderline	430-450 ms	450-470 ms	Supplement with manual reading*
Prolonged	>450 ms Increase of 60 ms from baseline	>470 ms	Supplement with manual reading* Do more frequent ECG monitoring Do electrolyte testing
Dangerous	500 ms		Discontinue Bdq, Dlm and all QT prolonging drugs

*В рамках внедрения новых ЛС и коротких режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ ТБ рекомендуется формула Fredericia (QTcF)

Guidance on requirements for QTc measurement in ECG monitoring when introducing new drugs and shorter regimens for the treatment of Drug-resistant Tuberculosis



Удлинение QTc на фоне лечения МЛУ/ШЛУ ТБ:

Перепрофилированные ЛС

Фторхинолоны (Q):

- **Левифлоксацин (Lfx)**
- **Моксифлоксацин (Mfx)**

Липофильный риминофеназин
(противолепрозный препарат)

Клофазимин (Cfz)

Противотуберкулезные препараты (ПТП)

Диарилхинолон

Бедаквилин (Bdq)

Нитроимидазолы:

- **Деламанад (Dlm)**
- **Претоманид (Pa)**

Фторхинолоны

Ofx (1982)
Lfx (1987)
Mfx (1990)

- используются для лечения туберкулеза с 90-х годов
- СУИ QTc – групповое свойство фторхинолонов*
- блокируют потенциал-управляемые калиевые каналы (КК), особенно «быстрый» компонент задержанного выпрямительного тока калия (IKr), экспрессируемый геном human ether-a-go-go-related (HERG)**

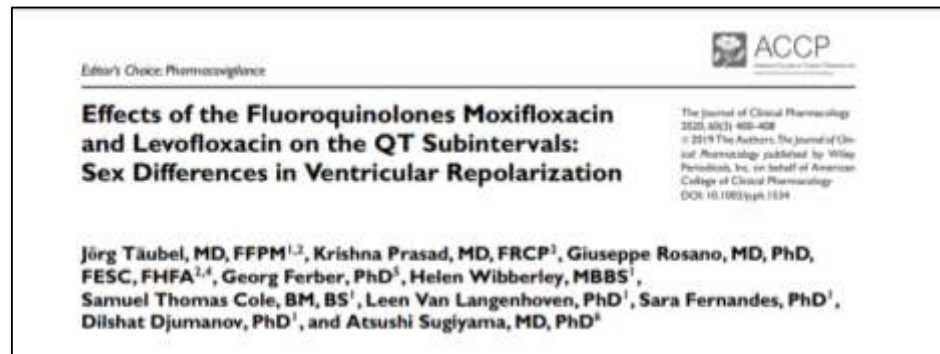
*Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect. J. Antimicrob. Chemother., 2000, 45:557-559.

**Kang J. et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. Mol. Pharmacol., 2001, 59:122-126.

Активность Q в отношении IKr-каналов различна:

- Mfx в большей мере влияет на удлинение интервала QTс, чем Lfx;
- Lfx, Cfx, Ofx ингибируют HERG при концентрациях, намного превышающих терапевтические;
- кардиотоксический потенциал – дозозависимый показатель

Sfx Mfx Gfx Lfx Cfx Ofx
←



Клофазимин

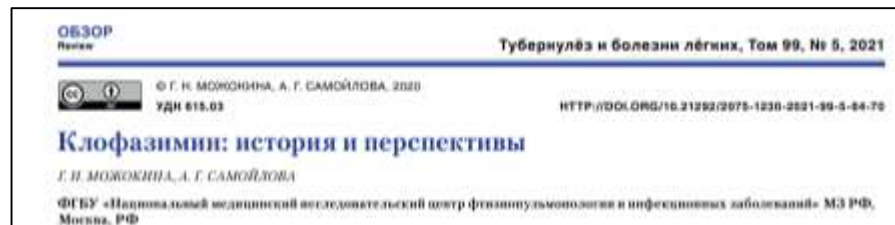
Cfz (1954)

- изначально разрабатывался для лечения туберкулеза (длительное время не применялся ввиду неблагоприятного профиля безопасности)
- широко используется для лечения лепры с 1962 года
- является мощным ингибитором передачи сигналов по КК HERG, практически полное подавление которых происходит при субтерапевтических концентрациях*
- имеет потенциально неблагоприятную протромботическую активность**

*Li S. et al. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy. *Org. Biomol. Chem*, 2016,14(31):7563-7569.

**Anderson R. et.al. Clofazimine, but Not Isoniazid or Rifampicin, Augments Platelet Activation in vitro. *Front. Pharmacol.*, 2018, vol. 9, p. 1335.

- рост МЛУ/ШЛУ ТБ возобновил интерес к Cfz



- описан случай эпизодов TdP у 66-летнего больного, который лечился от рецидивирующей узловой лепрозной эритемы 300 мг Cfz в сутки;
- протромботическая активность Cfz может предрасполагать к развитию окклюзии микрососудов, усугубляя уже существующий высокий риск развития СС заболеваний у больных туберкулезом;

Lepr Rev (1995) 66, 63–68

Clofazimine induced cardiotoxicity—a case report

SHURJEEL H. CHOUDHRI,* LOUISE HARRIS,†
JAGDISH W. BUTANY‡ & JAY S. KEYSTONE§

*Division of Infectious Disease, Department of Medicine, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada, †Division of Cardiology, Department of Medicine, ‡Department of Pathology, and §Tropical Disease Unit, Department of Medicine, The Toronto Hospital Toronto, Ontario

- отмечается зависимость побочных эффектов Cfz от дозы препарата и массы тела.



Бедаквилин

Bdq (2012)

- одобрен FDA в конце 2012 года для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ
- патогенез удлинения QTc связан с ингибированием КК HERG
- по данным ВОЗ, более чем у двух третей больных не наблюдается удлинение QTc на фоне лечения Bdq. Примерно у 20% пациентов зарегистрирован QTcF до 480 мс, у 5,1% – до 500 мс, у 4,7% > 500 мс*
- ни в одном исследовании не наблюдалось эпизодов TdP, хотя одна смерть была вызвана инфарктом миокарда.

Мониторинг фазы II клинических испытаний Bdq

- среднее удлинение QTcF на 15,4 мс в течение первых 24 недель лечения
- 1 пациент – QTcF ≥ 500 мс,
- 9 пациентов (3,9%) – одномоментное увеличение QTcF ≥ 60 мс.

Дальнейшие исследования

- 1303 больных
- 13,2% больных – QTcF ≥ 500 мс,
- 0,9% – отмена при причине удлинения QTcF

Infect Dis Ther (2013) 2:123–144
DOI 10.1007/s40121-013-0009-3

REVIEW

A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis

Gregory J. Fox · Dick Menzies



EDITORIAL
RESPIRATORY INFECTIONS AND TUBERCULOSIS

Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence

Emanuele Pontali¹, Giovanni Sotgiu ², Simon Tiberi^{3,4}, Lia D'Ambrosio^{5,6},
Rosella Centis⁵ and Giovanni B. Migliori ⁵

Нитроимидазолы

Dlm (2014)
Pa (2020)

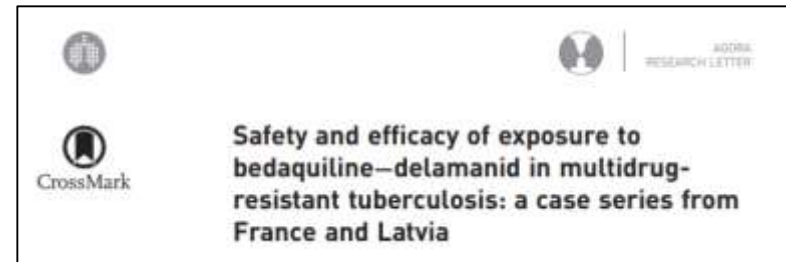
- новый класс противотуберкулезных препаратов
- Dlm метаболизируется альбумином плазмы, механизм удлинения QTc связан с влиянием метаболита DM-6705 на клетки HEK-293 и CHO-K1, которые экспрессируют КК HERG*
- механизм удлинения Pa изучен недостаточно, применяется в схеме с бедаквилином и линезолидом (BPaL), поэтому существует высокий риск удлинения QTc **

*Lewis M. J., Sloan D. J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Therap. Clin. Risk Management, 2015, vol. 11, pp. 779-791

**FDA Briefing Document. Pretomanid Tablet, 200 mg. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). 2019.

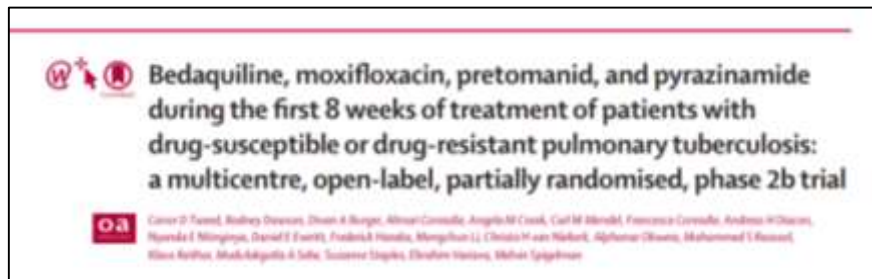
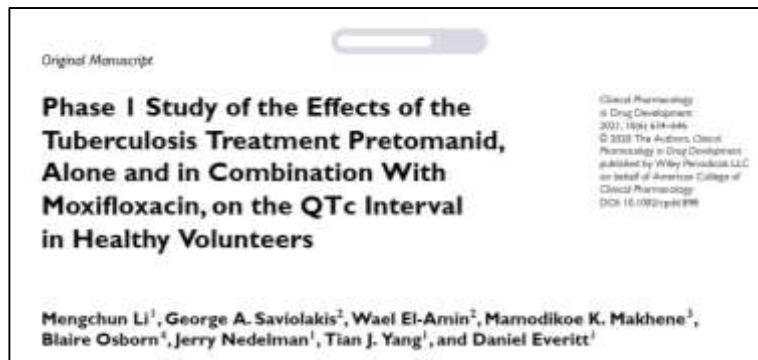
Схемы с Dlm+Bdq

- одновременное применение Bdq и Dlm с Q и Cfz
- минимальное количество случаев удлинения QTc
- EndTB – удовлетворительный кардиологический профиль
- исследование II фазы ACTG 5343 DELIBERATE – умеренное, не более чем совокупное влияние на QTc у пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ



Схемы с Ра

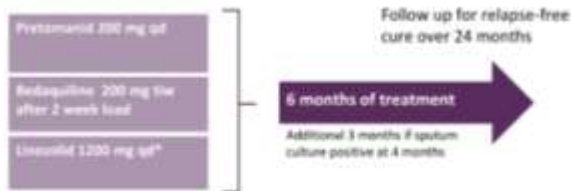
- Ра+Mfx не оказывает существенного влияния на интервал QTc
- схемы лечения с Bdq продемонстрировали благоприятный профиль сердечной безопасности: не выявлено ни одного случая увеличения QTcF > 500 мс или отмены препаратов по причине кардиотоксичности



Новые режимы химиотерапии туберкулеза содержат несколько препаратов, удлиняющих QTcF

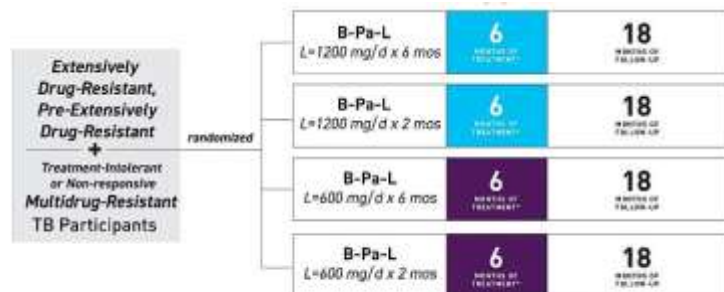
Nix-TB Trial Design

Open-label trial to assess the safety and efficacy of bedaquiline, pretomanid plus linezolid in participants with pulmonary infection with either extensively drug-resistant TB (XDR-TB) or treatment intolerant/non responsive multidrug-resistant TB (MDR-TB)



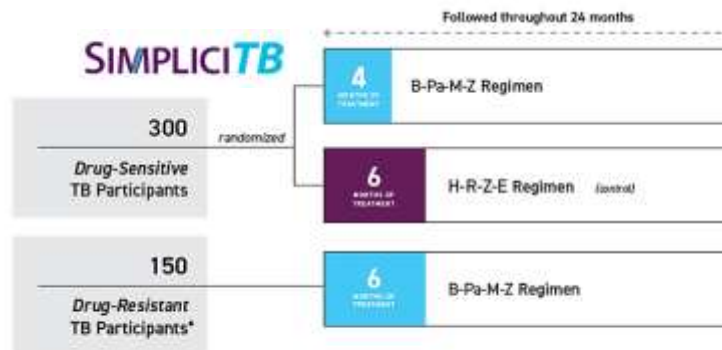
NixTB

ZeNix



*Additional 3 months if sputum culture positive between week 16 and week 24 treatment visit.
 P: pretomanid dose = 200 mg daily
 B: bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks

SIMPLICITB



*Specifically MDR-TB and mono-resistance to isoniazid or rifampicin.

B: bedaquiline 200 mg x 8 weeks, then 100 mg | P: pretomanid 200 mg | M: moxifloxacin 400 mg | Z: pyrazinamide 1500 mg
 H: isoniazid | R: rifampin | Z: pyrazinamide | E: ethambutol

endTB

Trial regimens	1	2	3	4	5	6
Bedaquiline	Be	Be	Be			Local SOC*
Delamanid			De	De	De	
Clofazimine		C		C	C	
Linezolid	Li	Li	Li	Li		
Fluoroquinolone	Mo	Le	Le	Le	Mo	
Pyrazinamide	Z	Z	Z	Z	Z	
Duration (months)	9	9	9	9	9	18-24

*Standard of Care (SOC) control, composed according to WHO guidelines, including the possible use of Bedaquiline and Delamanid

Новые режимы химиотерапии МЛУ/ШЛУ ТБ (ДНР)

Варианты базовых схем	Комментарии
1. При сохраненной чувствительности к Q	
Lfx(Mfx) -Bdq-Lzd-Cfz или Lfx(Mfx) -Bdq-Lzd-Cs	Базовая схема при изначальном отсутствии у больного проблем с внутрисердечной проводимостью и низким риском вынужденной досрочной отмены Bdq из-за удлинения интервала QT в его сочетании со фторхинолонами,
Lfx(Mfx)-Cs-Lzd-Cfz	Базовая схема при наличии у больного проблем с внутрисердечной проводимостью и высоким риском вынужденной досрочной отмены Bdq из-за удлинения интервала QT в его сочетании со фторхинолонами
2. При наличии подтвержденной устойчивости к обоим Q (Mfx и Lfx)	
Bdq-Lzd-Cfz-Cs + Lzd-Cfz-Cs -Dlm + Lzd-Cfz-Cs	Базовая схема при изначальном отсутствии у больного проблем с внутрисердечной проводимостью и низким риском вынужденной досрочной отмены Bdq из-за удлинения интервала QT)
Dlm-Lzd-Cfz-Cs - (Am/Mpm) + Lzd-Cfz-Cs	Базовая схема при изначальном присутствии у больного проблем с внутрисердечной проводимостью и высоким риском вынужденной досрочной отмены Bdq

Комбинации препаратов, удлиняющих интервал QTc, предрасположены к нежелательным явлениям, связанным не только с ЛС, но и с имеющимися факторами риска у больных.

Мониторинг:

- оценка данных исходной ЭКГ, динамический мониторинг во время лечения;
- определение концентрации сывороточного калия, магния, ионизированного кальция, альбумина (для DIm) и коррекция показателей в случае отклонения от нормальных значений;
- QTcF ≥ 450 мс у мужчин ≥ 470 мс у женщин или одномоментное увеличение интервала на > 60 мс от базового значения (Δ QTc) – контроль электролитного баланса и более частый мониторинг ЭКГ;
- QTcF ≥ 500 мс – отмена препарата.



Соотношение рисков и пользы показывает, что новые ПТП являются ключевыми в схемах химиотерапии МЛУ/ШЛУ ТБ. Задачами последующих исследований могут стать выявление влияния удлинения интервала QTc на исходы лечения у больных МЛУ/ШЛУ ТБ и определение частоты развития угрожающих жизни нарушений ритма.

Вектор решения проблемы кардиотоксичности, связанной с удлинением интервала QTc вследствие дисфункции КК HERG, должен быть направлен на разработку новых противотуберкулезных препаратов с удовлетворительным профилем безопасности.

A top-down view of medical supplies on a light blue surface. A silver stethoscope is on the left. A white ECG strip with a red line is in the center. A red heart is on the ECG strip. A white keyboard is on the right. Several white pills are scattered at the bottom.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ