

# **Практическая реализация активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарств в Беларуси**

**Елена Скрягина**  
*НТП, Беларусь*

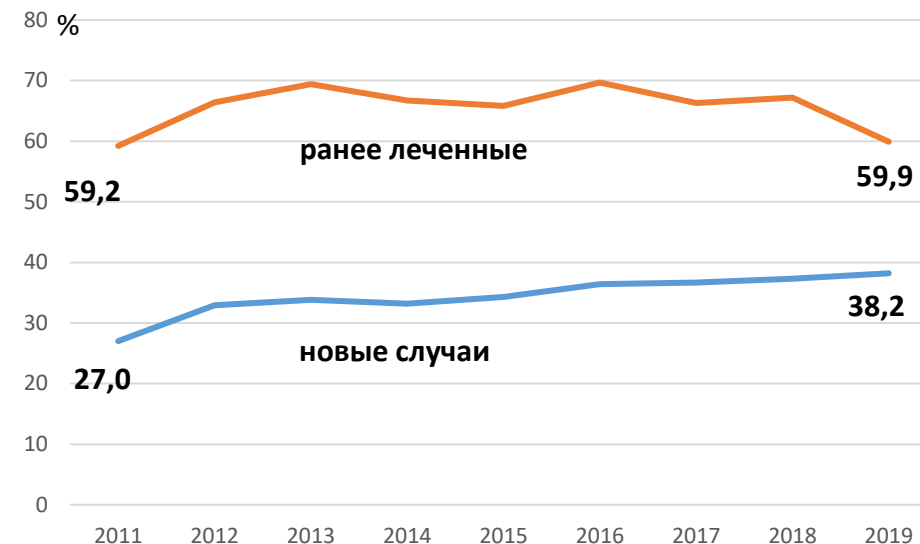
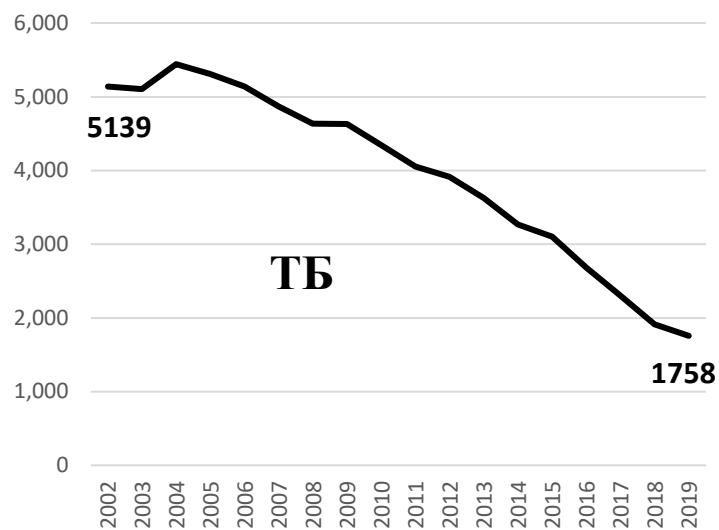
**Вебинар Сети сотрудничества по обеспечению доступа к современным противотуберкулезным препаратам**

**Внедрение и практическая реализация процедуры по активному мониторингу и управлению безопасностью противотуберкулезных препаратов**

**4 марта 2021**

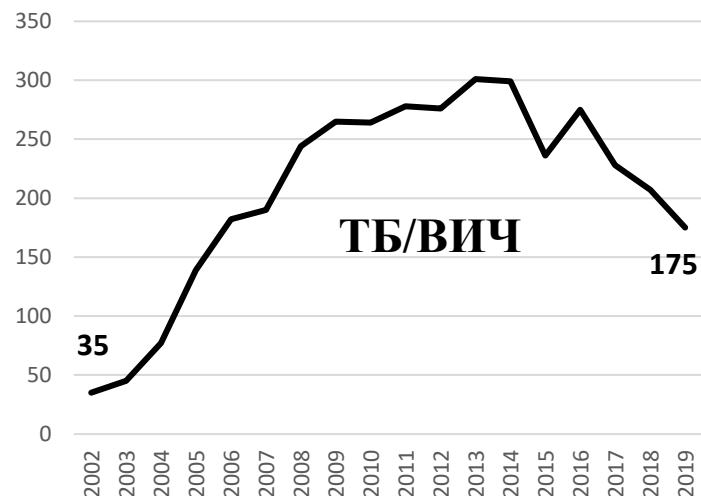
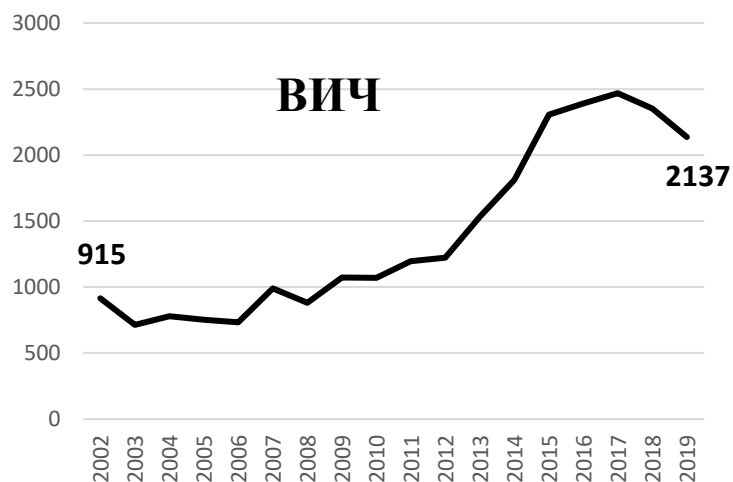
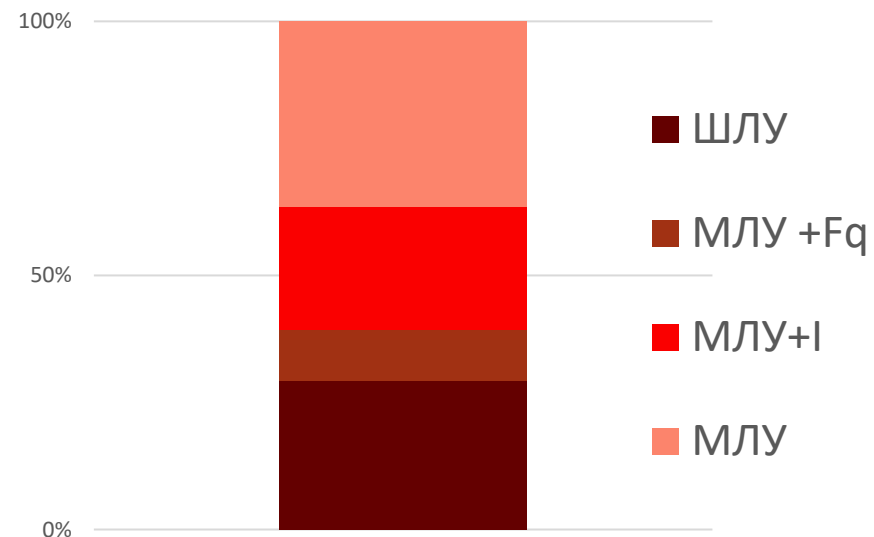
# Эпидемиология ВИЧ/ТБ в Беларуси

ТБ показатель	Кол-во пациентов	На 100 000
Заблеваемость	1759	18,6
Распространенность	3338	35,3
Смертность	211	2,2



$$XDR = RR-TB + FQ + BDQ / LNZ / BDQ + LNZ$$

n=1182, 2019



# Новые рекомендации ВОЗ, 2020

- Значительные изменения в схемах
- Новые данные о безопасности использования  $Vd_q \geq 6$  месяцев, во время беременности и одновременно с DIm
- **Расширенные требования к aDSM\*** и лабораторному подтверждению

\* *Повышение токсичности ЛС:*

*Неприверженность к лечению*

*Снижение дозы*

*Остановка лечения*

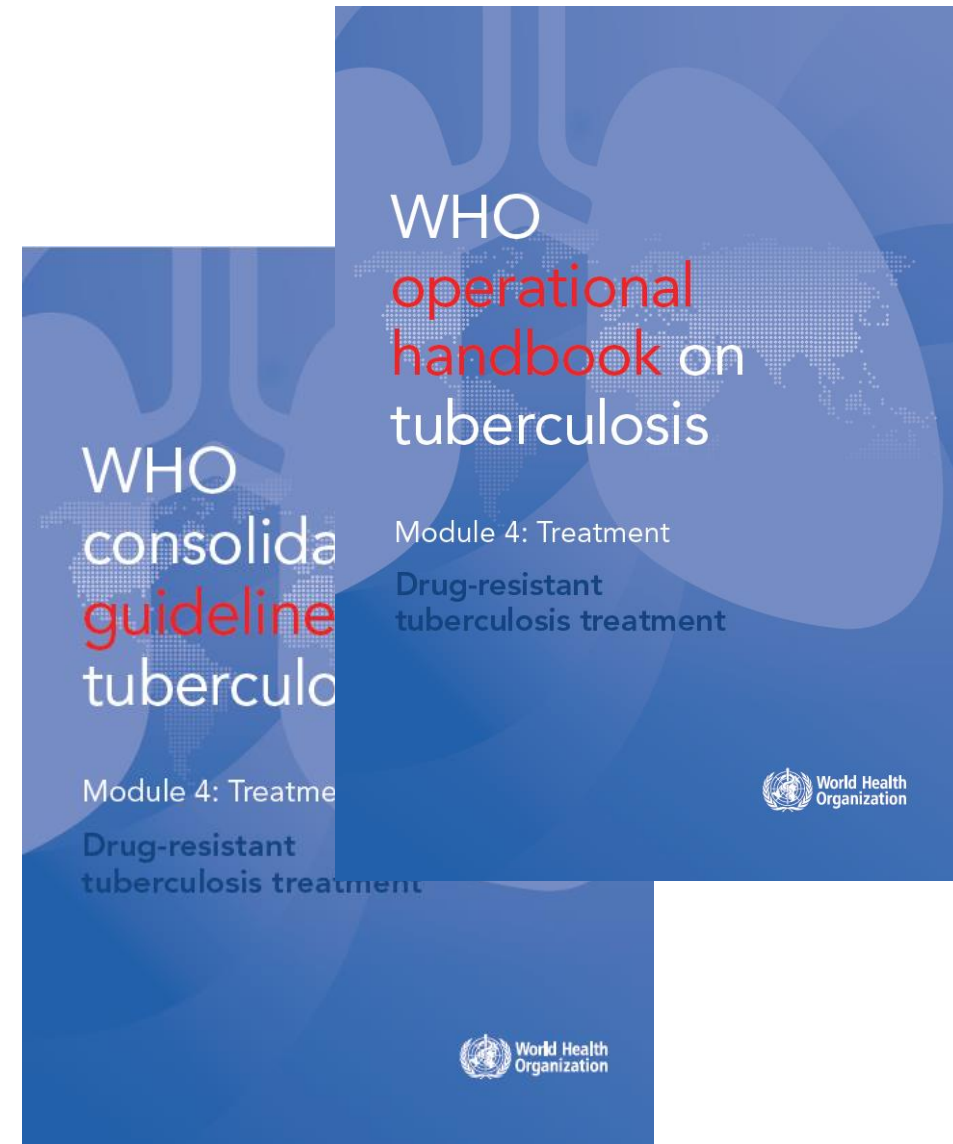
*Снижение активности ЛС:*

*резистентность*

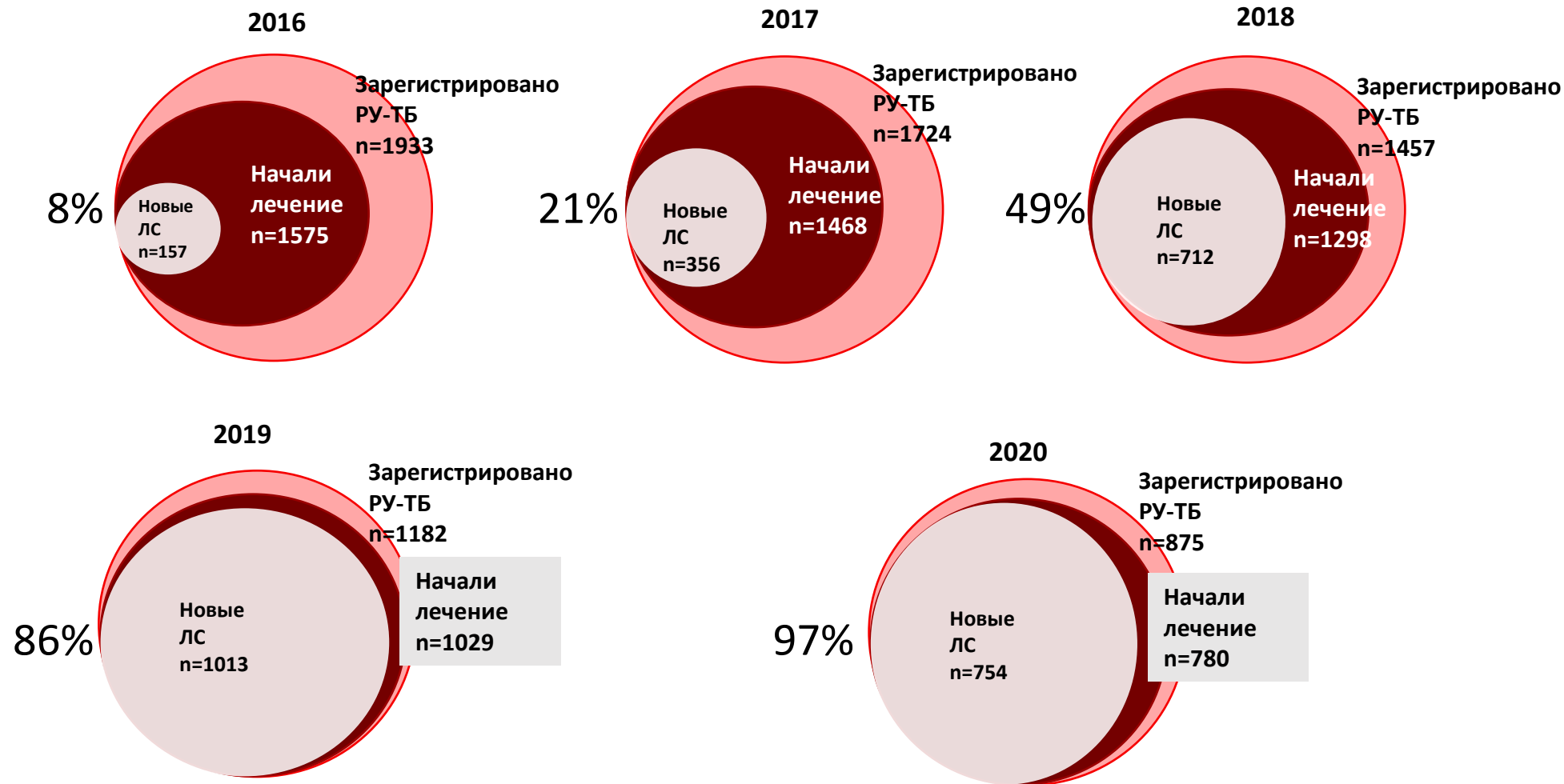
*прогрессирование заболевания*

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>



# Опыт Беларуси - охват лечением режимами с новыми ЛС



# Опыт Беларуси – результаты лечения

<b>Всего пациентов 1.01.2021</b>	<b>3133</b>
<i>Из них детей и подростков</i>	41
<i>BDQ (DLM) более 24 недель</i>	2318 (74%)
<i>BDQ / DLM / BDQ+DLM (+Lnz+Cfz+...)</i>	2219/298/616

	<b>BDQ</b>	<b>DLM</b>	<b>BDQ+DLM</b>
<b>Окончательные результаты лечения</b>	<b>1392</b>	263	242
Успех лечения	1091	214	146
Неудача	46	11	29
ПДПН	155	27	37
Смерть	100	12	29
На лечении	827	35	374
<b>Успех лечения</b>	<b>78%</b>	<b>81%</b>	<b>60%</b>

<b>Возраст, лет, медиана</b>	<b>42 (10-85)</b>
<i>Пол м/ж</i>	2444 / 689
<i>Профиль РУ</i>	
<i>RR-TB</i>	30%
<i>RR-TB+FQ</i>	11%
<i>RR-TB+SLI</i>	19%
<i>XDR-TB</i>	<b>40%</b>
<i>Случаи ТБ</i>	
<i>Новые</i>	59%
<i>Ранее леченные</i>	41%
<i>ВИЧ+</i>	
	<b>9%</b>

Новые определения

XDR = RR-TB+FQ+BDQ/LNZ/BDQ+LNZ

pre-XDR = RR-TB+FQ

## CONCISE CLINICAL REVIEW



### New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis Practice-based Recommendations

Elizabeth P. Harausz<sup>1</sup>, Anthony J. Garcia-Prats<sup>2</sup>, James A. Seddon<sup>3</sup>, H. Simon Schaaf<sup>2</sup>, Anneke C. Hesselning<sup>2</sup>, Jay Achar<sup>4</sup>, Jonathan Bernheimer<sup>5</sup>, Andrea T. Cruz<sup>6</sup>, Lia D'Ambrosio<sup>7,8</sup>, Anne Detjen<sup>9</sup>, Stephen M. Graham<sup>10</sup>, Jennifer Hughes<sup>5</sup>, Sylvie Jonckheere<sup>11</sup>, Ben J. Marais<sup>12</sup>, Giovanni Battista Migliori<sup>7</sup>, Lindsay McKenna<sup>13</sup>, Alena Skrahina<sup>14</sup>, Marina Tadolini<sup>15</sup>, Peyton Wilson<sup>16</sup>, and Jennifer Furin<sup>17</sup>; on behalf of the Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis

<sup>1</sup>U.S. Military HIV Research Program, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland; <sup>2</sup>Desmond Tutu TB Centre, Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; <sup>3</sup>Centre for International Child Health, Imperial College London, United Kingdom; <sup>4</sup>Manson Unit, Médecins Sans Frontières, London, United Kingdom; <sup>5</sup>Médecins Sans Frontières, Khayelitsha, South Africa; <sup>6</sup>Baylor College of Medicine, Houston, Texas; <sup>7</sup>Salvatore Maugeri Foundation, Tradate, Italy; <sup>8</sup>Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland; <sup>9</sup>United Nations Children's Fund, New York, New York; <sup>10</sup>Centre for International Child Health, University of Melbourne Department of Paediatrics and Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia; <sup>11</sup>Médecins Sans Frontières, Mumbai, India; <sup>12</sup>Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>13</sup>Treatment Action Group, HIV/TB Project, New York, New York; <sup>14</sup>Republican Research and Practical Centre for Pulmonology and TB, Minsk, Belarus; and <sup>15</sup>Unit of Infectious Diseases, Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Bologna, Italy; <sup>16</sup>Department of Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; and <sup>17</sup>Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

#### Abstract

It is estimated that 33,000 children develop multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) each year. In spite of these numbers, children and adolescents have limited access to the new and repurposed MDR-TB drugs. There is also little clinical guidance for the use of these drugs and for the shorter MDR-TB regimen in the pediatric population. This is despite the fact that these drugs and regimens are associated with improved interim outcomes and

acceptable safety profiles in adults. This review fills a gap in the pediatric MDR-TB literature by providing practice-based recommendations for the use of the new (delamanid and bedaquiline) and repurposed (linezolid and clofazimine) MDR-TB drugs and the new shorter MDR-TB regimen in children and adolescents.

**Keywords:** multidrug-resistant tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; child; adolescent; pediatric

# Emerging Infectious Diseases

• [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) •

Vol. 23, No. 10, October 2017

## Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis

Jay Achar, Cathy Hewison, Ana P. Cavalheiro,  
Alena Skrahina, Junia Cajazeiro,  
Parpieva Nargiza, Krzysztof Herboczek,  
Assliddin S. Rajabov, Jennifer Hughes,  
Gabriella Ferlazzo, James A. Seddon,  
Philipp du Cros

We describe 27 children and adolescents <18 years of age who received bedaquiline during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. We report good treatment responses and no cessation attributable to adverse effects. Bedaquiline could be considered for use with this age group for multidrug-resistant tuberculosis when treatment options are limited.

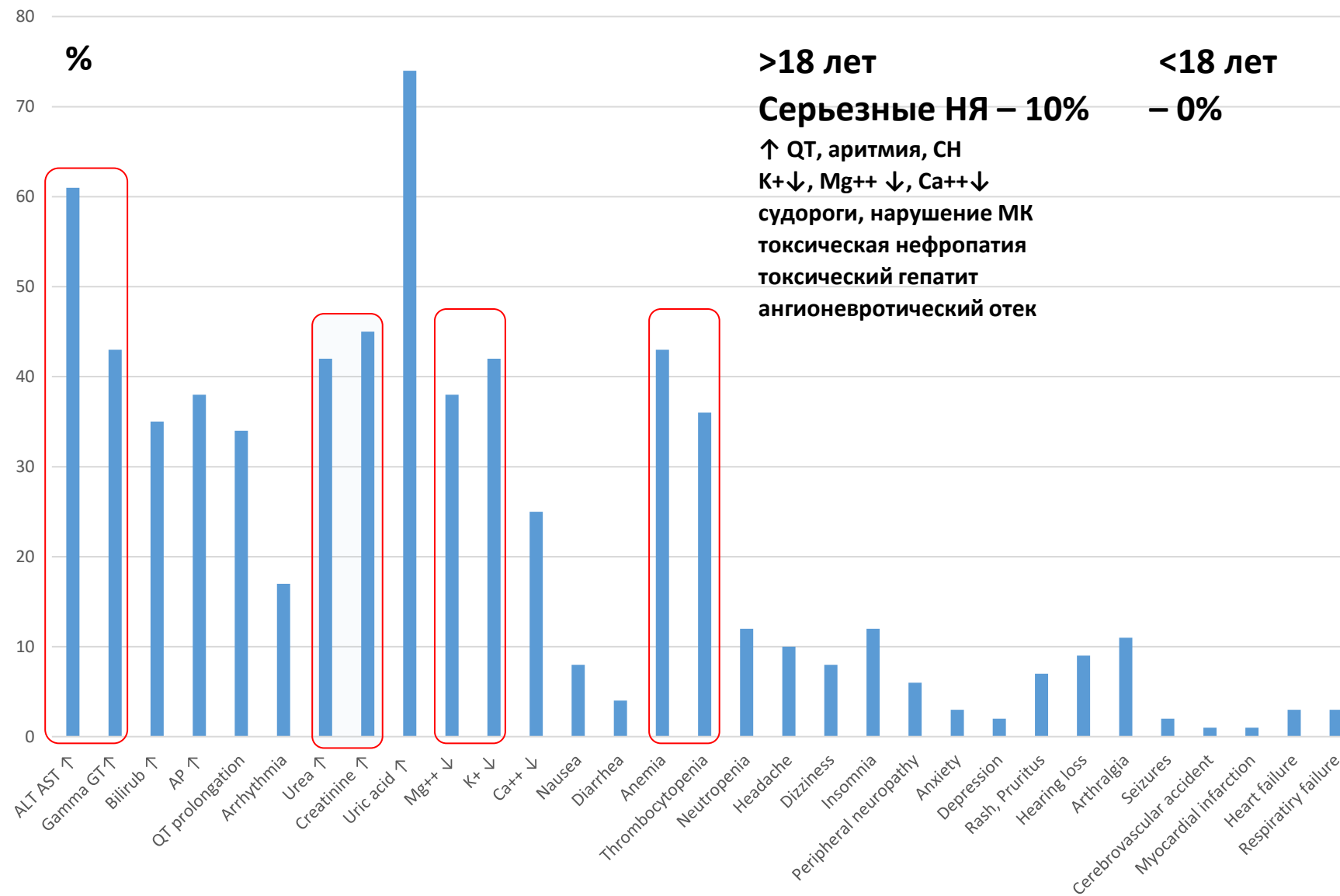
establishing laboratory diagnoses continue to lead to inappropriate management of disease among many children. Second, adverse effects from MDR TB treatments are common; in 1 cohort, >25% of children receiving an injectable drug suffered hearing loss (5). Third, for children and adolescents infected with more extensively resistant strains, treatment options are limited.

In 2013, following US Food and Drug Administration approval of bedaquiline (in 2012), the WHO released interim guidance on the use of this drug (6). Key determinants of eligibility to receive bedaquiline included the inability to construct an effective 4-drug regimen using other available

**Table.** Demographic, treatment, and outcome characteristics of a cohort of 27 children <18 years of age receiving bedaquiline for the treatment of MDR TB\*

Characteristic	No. (%)
<b>Country</b>	
Belarus	15 (56)
South Africa	3 (11)
Tajikistan	6 (22)
Uzbekistan	3 (11)
<b>Age, y, median (range)</b>	16 (10–17)
<b>Sex</b>	
Female	15 (56)
Male	12 (44)
<b>Weight, kg, median (range)</b>	50 (35–76)
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup>, median (IQR)</b>	18.5 (17.2–19.6)
<b>Cavities on baseline chest radiograph, n = 24</b>	9 (38)
<b>Baseline sputum smear positive</b>	19 (70)
<b>Baseline sputum culture positive</b>	17 (63)
<b>Baseline drug resistance pattern</b>	
MDR TB	0 (0)
Pre-XDR TB	
Resistant to second-line injectable	3 (11)
Resistant to fluoroquinolone	6 (22)
XDR TB	18 (67)
<b>Resistant drugs, † median (IQR), n = 24</b>	5 (5–6)
<b>Drugs in initial treatment regimen, median (IQR)</b>	6 (6–7)
<b>Drugs included in treatment regimen</b>	
Moxifloxacin	6 (22)
Clofazimine	26 (96)
Linezolid	26 (96)
Imipenem	4 (15)
<b>Bedaquiline treatment duration if completed, d, median (IQR), n = 20</b>	172 (168–178)
<b>Sputum culture negative at February 24, 2017, n = 23</b>	23 (100)
<b>Sputum culture negative after 24 wks of bedaquiline, n = 22‡</b>	22 (100)
<b>Reported adverse effects</b>	
No grade 3 or 4	19 (70)
Grade 3 or 4, not caused by bedaquiline	3 (11)
Grade 3 or 4, caused by bedaquiline	5 (19)§

# Нежелательные явления *BDQ*





# Готовность к применению новых лекарств/режимов

## Законодательная и нормативная база, потенциал НТП

- Национальная ТБ политика, основанная на рекомендациях ВОЗ
- Клинико-лабораторная база
- Лабораторный и диагностический потенциал
- Система закупок лекарств
- Ведение случаев
- Национальный ТБ регистр (вкл. ФН)
- УиО
- МиО
- Финансовые ресурсы (в т.ч. ГФ) и поддержка страны (ВОЗ, MSF)

## Национальная система ФН

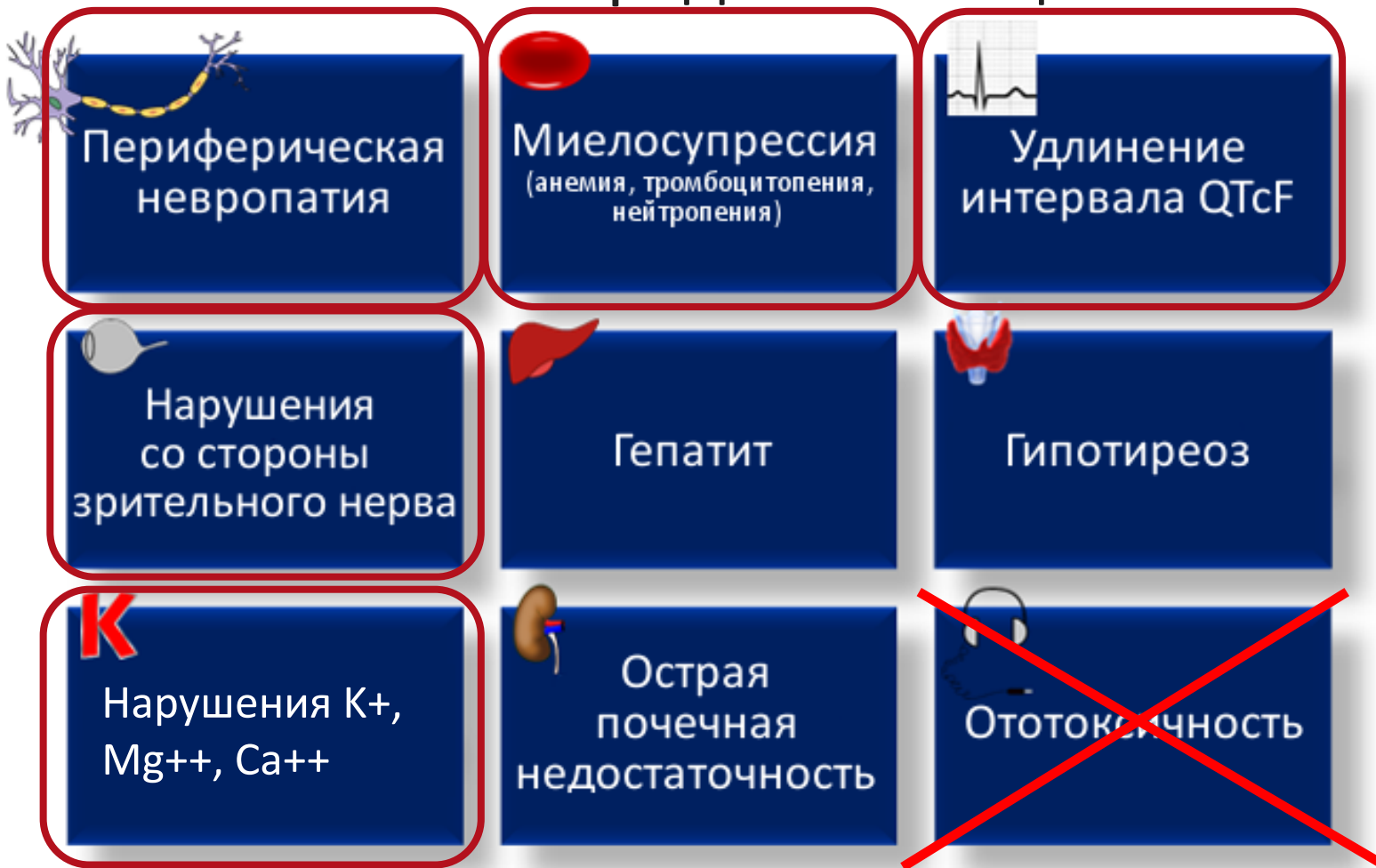
- Национальный ФН центр
- Законодательство ФН
- Система спонтанного репортирования: 5,4 на 100 000
- КМ для ВИЧ, 2012
- КМ для ВИЧ М/ШЛУ-ТБ, 2013
- КМ для LZD-режимов, 2014
- КМ для BDQ-режимов, 2015
- КМ для DLM-режимов, 2016
- КМ для BDQ+DLM-режимов, 2016
- аМБЛ для кор.МЛУ режимов, 2018

# Консилиум РУ-ТБ

- Назначение схемы лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ
- Сопутствующие заболевания  
ВИЧ: АРТ, CD4; ВГС: ДАА
- **aDSM и ведение нежелательных явлений**
- Вопросы приверженности
  - DOT, VOT
  - Алкоголь и наркомания
  - Проблемы с психическим здоровьем
  - Вопросы социальной поддержки
- Хирургическое лечение



# Нежелательные явления режимов с новыми ЛС, представляющие особый интерес



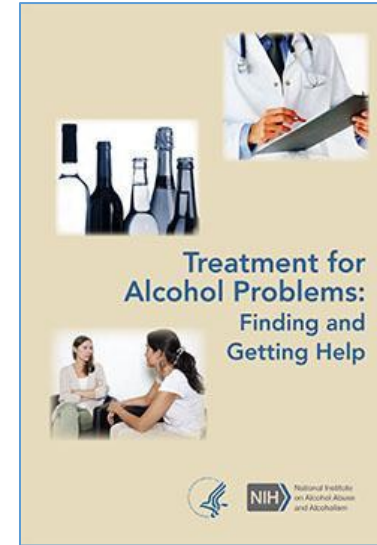
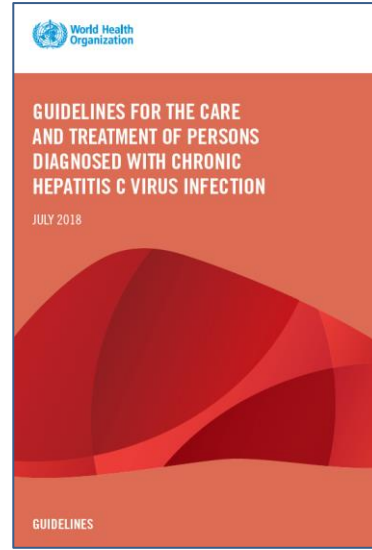
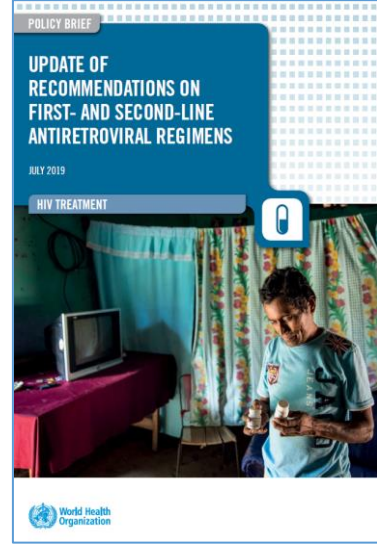
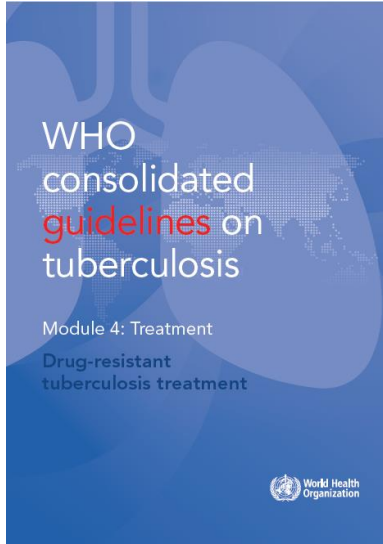
НЯ особого интереса

## Серьезное НЯ

Приведшее к

- смерти
- состоянию, угрожающему жизни
- госпитализации (или ее продлению)
- значительной нетрудоспособности
- врожденному дефекту

# ВИЧ, ВГС, алкогольная и наркотическая зависимости: ART, DAA, OST

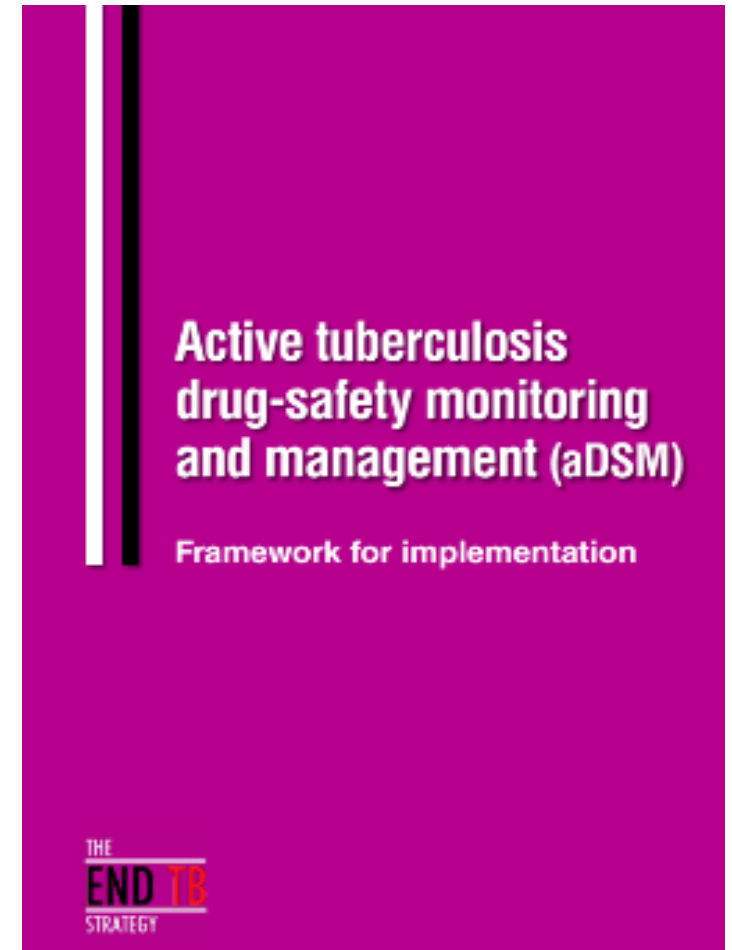


Беременность, детский возраст, сопутствующая патология (СД и др.)

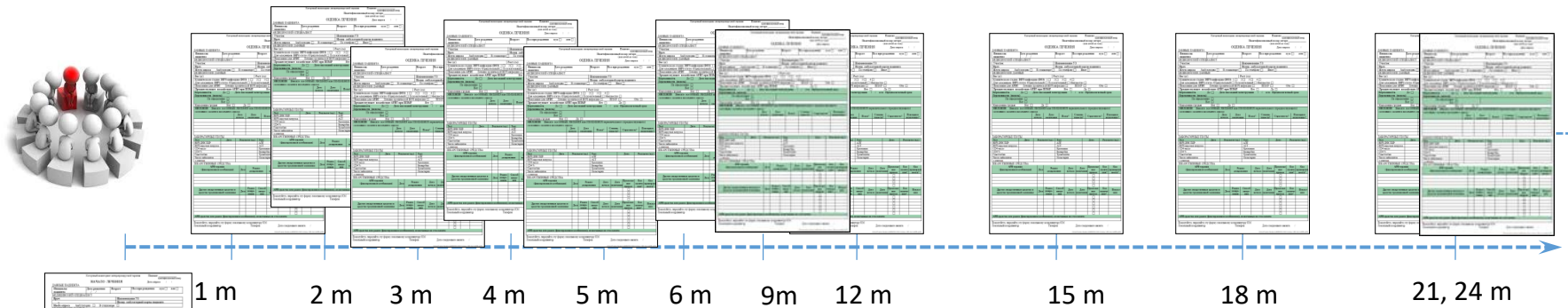


# Основные компоненты стратегии аМБЛ

1. Пациенты на аМБЛ должны на протяжении лечения проходить систематическую клиническую и лабораторную оценку с целью выявления нежелательных явлений (НЯ)
2. По всем выявляемым НЯ должны приниматься незамедлительные меры и оказываться медицинская помощь с целью их купирования
3. Стандартизированные данные должны систематически собираться и представляться данные по выявленным нежелательным явлениям



# Опыт Беларуси по применению aDSM



Анализ данных и ввод в базу

Vigibase  
Нац. база данных по НЯ

Национальный ТБ регистр

Анализ Отчет рекомендации

Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM)  
Framework for implementation

# Форма включения

Когортный мониторинг противотуберкулезных лекарственных средств						Пациент			Идентификационный номер			
<b>НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ</b>						Дата опроса			<b>Пациент ID</b>			
<b>ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА</b>												
Инициалы пациента			Дата рождения			Возраст		Пол			муж <input type="checkbox"/> жен <input type="checkbox"/>	
МЕДИЦИНСКИЙ СПЕЦИАЛИСТ						<b>Данные пациента</b>						
Наименование УЗ						Номер амбулаторной карты пациента						
Врач						Место опроса - В стационаре <input type="checkbox"/> Амбулаторно <input type="checkbox"/> По телефону <input type="checkbox"/> На дому <input type="checkbox"/> Иное <input type="checkbox"/>						
<b>МЕДИЦИНСКИЕ ДАННЫЕ</b>						<b>ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ</b> Включая лабораторные тесты, взятые в любой момент на протяжении 4 недель						
Веса (кг)						Тест						
Показания для противотуберкулезной терапии						Результат (ед.)						
Легочной ТБ <input type="checkbox"/> Внелегочной ТБ <input type="checkbox"/> МЛУ-ТБ <input type="checkbox"/> ШЛУ-ТБ <input type="checkbox"/>						Тест						
Предшествующий прием						Дата результата						
Нет <input type="checkbox"/> Прием ПТЛС 1-й линии <input type="checkbox"/> Прием ПТЛС 2-й линии <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/>						Результат (ед.)						
<b>НАСТОЯЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И АНАМНЕЗ</b>						<b>Лабораторные и инструментальные тесты:</b>						
Легочной ТБ (локализация)						Микроскопия мокроты на МБТ						
Дата выявления						Дата результата						
Дата окончания						Посев мокроты на МБТ						
Продолжается						МЛУ						
Возникло предшествующие 4 недели						LPA						
Фазы: с распадом <input type="checkbox"/>						Синкрет						
без распада <input type="checkbox"/>						Число лейкоцитов						
Сердечно-сосудистое заболевание (укажите диагноз)						Гемоглобин						
ХОБЛ						Тромбоциты						
Заболевание ЖКТ (укажите диагноз)						СОЭ						
Заболевание почек (укажите диагноз)						CD4 число						
Гепатит С (или В)						Общий билирубин						
Сахарный диабет						Другие тесты						
Анемия						Индекс массы тела						
ВИЧ инфекция (стадия)						Рентгенограмма						
Реакции гиперчувствительности (укажите ЛС)						<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА</b> Включая все ЛС, принимаемые за предшествующие 4 недели						
Периферическая нейропатия						Лекарственные, растительные средства, БАД						
Оптическая нейропатия						Показания						
Заболевания ЦНС (укажите диагноз)						Доза						
Психиатрическое заболевание (укажите диагноз)						Режим дозирования						
Нейросенсорная тугоухость						Способ введения						
Злоупотребление алкоголем						Дата начала						
Курение (табака)						Дата окончания						
Употребление наркотиков (тип)						Продолжение приема						
						Схема ПТЛС, назначенная на этом визите						
						Пожалуйста, передайте эту форму локальному координатору по КМ						
						Локальный координатор						
						Дата следующего визита						
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ</b> , развившиеся в последние 4 недели						Исход						
Дата начала						Степень тяжести						
Дата окончания												

**Данные пациента**

**Данные учреждения и медработника**

**Состояние на момент включения:**

**Д-з клинический**

**Соп. патология**

**Риск факторы**

**Лабораторные и инструментальные тесты:**

**Микробиология, гематология, биохимия, иммунология (СД4), ЭКГ, неврология, офтальмология, Р-гр**

**Лекарственные препараты: ПТЛС; сопровождение (пиридоксин); лечение соп. патологии (АРТ, ДАА, ОЗТ)**

**Клинические явления до включения**

# Форма мониторинга лечения

Когортный мониторинг противотуберкулезных лекарственных средств

Пациент  
идентификационный номер  
**Пациент ID**

**ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ**

Дата опроса

**ПАЦИЕНТ**

Инициалы пациента / Дата рождения / / Возраст / Пол муж  жен

**МЕДИЦИНСКИЙ СПЕЦИАЛИСТ**

Наименование УЗ / Врач / Номер амбулаторной карты пациента / Место опроса  В стационаре  Амбулаторно  По телефону  На дому  Иное

**МЕДИЦИНСКИЕ ДАННЫЕ**

Вес (кг) / Рост (см) / Показания для противотуберкулезной терапии Легочной ТБ  Внелегочной ТБ  МЛУ-ТБ  ШЛУ-ТБ

**ЯВЛЕНИЯ** Внесите все НОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ или ИЗМЕНЕНИЯ первоначального (предшествующего) состояния с момента последнего опроса

Описание	Дата начала	Дата окончания	Исход*	Степень тяжести*	Серьезность*	Повторное назначение*

Меры, принимаемые для купирования ИР

Меры, принимаемые для купирования ИР	Дата	Описание	Результат

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ**

Тест	Дата	Результаты (ед.)	Тест	Дата	Результат (ед.)
Микроскопия мокроты на МБТ			АЛТ		
Пробев мокроты на МБТ			АСТ		
ТЛЧ			ДЛГ		
СД4 число			ЩФ		
СОЭ			ЩФ		
Гемоглобин			Билирубин общий		
Эозинофилы			АмН		
Тромбоциты			Мочевая кислота		
Число лейкоцитов			Молочная кислота		
α - амилазы			Глюкоза		
Креатинин			ТТГ		
СКФ			Калий		
Мочевина			Тест на беременность		
Альбумин (сывороточный)					

Другие тесты

Аудиограмма		
Осмотр офтальмолога		
Осмотр невропатолога		
ЭКГ		
Рентгенограмма		

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Противотуберкулезные ЛС	Доза	Режим дозирования	Способ введения	Дата начала	Дата окончания	Продолжение приема	Код окончания*	Код приверженности*

**Другие лекарственные, растительные средства БАД**

Другие лекарственные, растительные средства БАД	Доза	Режим дозирования	Способ введения	Дата начала	Дата окончания	Продолжение приема	Код окончания*	Показания

**Другое лечение: АРТ, ДАА, ОЗТ и др**

**Лекарственная чувствительность МБТ**

Дата сбора образцов	Дата получения результатов	S	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Fa	Pro	PAS	Cs

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Результат	Дата
Успешное лечение	
Умер	
Неудача в лечении	
Лечение прервано	

**Микробиология + ТЛЧ**

Пожалуйста, передайте эту форму локальному координатору КМ

Локальный координатор / Телефон / Дата следующего визита

**Новые нежелательные явления**

**Данные пациента**

**Данные учреждения и медработника**

**Лабораторные и инструментальные тесты: Микробиология, гематология, биохимия, иммунология (СД4), ЭКГ, неврология, офтальмология, R-гр**

**МЛУ-ТБ лечение**

**Результат лечения**

- 1) СНЯ
- 2) НЯ особого интереса
- 3) НЯ, приведшие к снижению дозы/ отмене/остановке
- 4) Др. НЯ



# Протокол мониторинга

Тест / исследование	Месяц										Конец лече ния	+6	+12	+18	+24	
	-1 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9						
Мокрота		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Мазок	x															
X-pert	x				Если необходимо											
LPA (1st & 2nd lines)	x															
Посев (ВАСТЕС /L-J)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
ТЛЧ (ВАСТЕС /L-J)	x				Если необходимо											
Р-гр / КТ	x			x		x		x		x		x	x	x	x	
Беременность	x	Если необходимо														
HIV, HCV, HBV тест	x	Если необходимо														
Анамнез	x															
Клин осмотр	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
ОАК	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Креатинин, клиренс	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	
АЛТ, АСТ	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	
Билирубин	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	
Липаза	x	Если необходимо														
Амилаза	x	Если необходимо														
ЭКГ (QTcF)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					1 раз в 3 м-ца	
К, Mg, Ca, Na	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					Если необходимо	
Albumine	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					Если необходимо	
Гликелиров. Hb (HbA1c)	x	Если необходимо														
Глюкоза	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x					Если необходимо	
ТТГ	x	Если необходимо														
Офтальмолог	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					Если необходимо	
Невролог (ТВЧ)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					Если необходимо	

# Репортирование нежелательных реакций

## Национальная форма репортирования НР

Доступность (вкл. он-лайн), соответствие, интеграция с ТБ регистром

## Заполнение извещений о НР

Качество, полнота (валидность), достоверность, оценка ПСС

## Система репортирования НР

Порядок представления, интегрированность в программу, выполнение требований по репортированию, наличие препятствий

## Национальный регуляторный орган / Национальный центр по фармаконадзору

Взаимодействие с НЦФ на этапе репортирования, оценки, выявления сигналов, обучения, выявления неэффективности или дефектов ММР

Приложение 1 к Инструкции о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства

Форма № 394-И

**ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

Медицинский (или фармацевтический) работник, сообщивший о нежелательной реакции: Котова Екатерина Владимировна (фамилия, собственное имя, отчество (если такового не имеется))

Информация о пациенте: Инициалы: П. З.В. Номера: 123456789

Пол:  муж  жен

Возраст: 30 лет Вес (кг): 37 кг

Нарушение функции почек:  да  нет  не известно

Нарушение функции печени:  да  нет  не известно

Аллергия (указать на что): витаминные препараты, димедрол, бандаж

Лечение:  амбулаторное  стационарное

Сообщение:  первичное  повторное

ПОДОЗРЕВАЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Международное непатентованное название	торговое название	ламотрикс
Производитель: Медокеми, Кипр	Номер серии: E9C018	
Показание к применению: F 45	Дата окончания терапии: 07/09/2015	

ДРУГИЕ ОДНОВРЕМЕННО ПРИНИМАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (укажите НР от других лекарственных средств, если таковые принимал)

Международное непатентованное название или торговое название лекарственного средства	Показание к применению	Путь введения	Возраст	Кратность введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии
Энократ хроно	F 45	внутри	2013 г.	по наст. время		
Флуваксин	F 3	внутри	2013 г.	по наст. время		
Хлорид калия	F 45	внутри	2013 г.	по наст. время		

Описание подозрительной нежелательной реакции: артериальное гипертоническое состояние на фоне приема препарата, конечностей, лица; зуд и жжение в области приема препарата

Дата начала: 07/09/2015

Дата окончания: / /

Результат лечения:  нет изменений  не определен  неясно  неприменимо

Оценка причинно-следственной связи:  достоверная  вероятная  сомнительная  условная  не подлежащая классификации

Исход:  выздоровление без последствий  улучшение состояния  выздоровление без последствий  состояние без изменения (если не выздоровел)  смерть, возможно связана с нежелательной реакцией

Данные по репортеру

Данные по пациенту

Сведения по подозреваемому ЛП

Сведения по сопутствующим ЛП

Сведения по НР

Терминологическое наименование

Медицинское (клиническое, лабораторное, диагностическое) описание

Результаты отмены

Оценка ПСС

Предпринятые меры:  без лечения  отмена подозреваемого лекарственного средства

Лекарственные средства, применяемые для купирования нежелательной реакции (если потребовалась): Хлоропирамин, Актированный уголь, Омепразол, Очищающие клизмы

Критерий отнесения к серьезным нежелательным реакциям (отметьте, если это подходит):  смерть  угроза жизни  госпитализация  инвалидность / нетрудоспособность  необходимость медицинского вмешательства для предотвращения вышеперечисленных состояний

Отметьте ли повторение нежелательной реакции после повторного назначения лекарственного средства:  да  отсутствует нежелательная реакция  повторение нежелательной реакции при снижении дозы  повторение нежелательной реакции при увеличении дозы

Подозреваемое лекарственное средство применяется в:  медицинской практике  клинических испытаниях (номер протокола клинического испытания)

Важная дополнительная информация: Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации в крови, моче, слюне, кале, волосах и связанные с нежелательной реакцией (пожалуйста, приведите даты):

Повышение трансаминаз в крови при приеме препарата

Сопутствующие заболевания, которые могут быть связаны с нежелательной реакцией: Диагноз F 45. Хронические заболевания желудочно-кишечной системы пищеварения.

Подозреваемые лекарственные взаимодействия:

Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации: Последние menses в августе 2015

Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо

Принятые меры

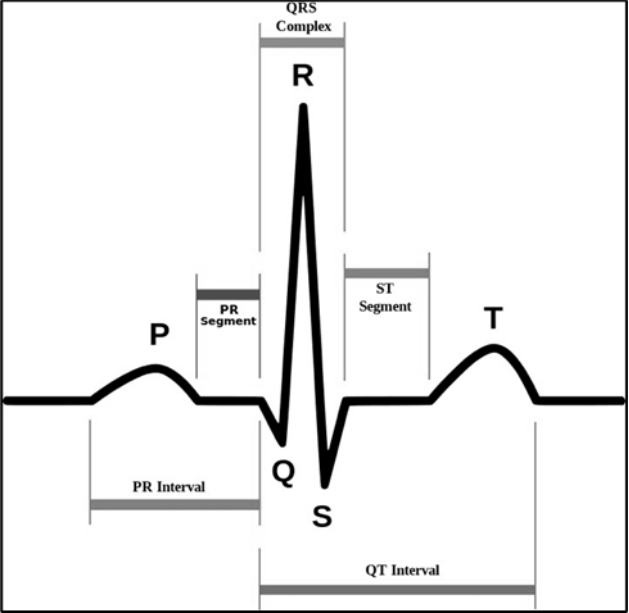
Критерий серьезности НР

Результаты повторного назначения

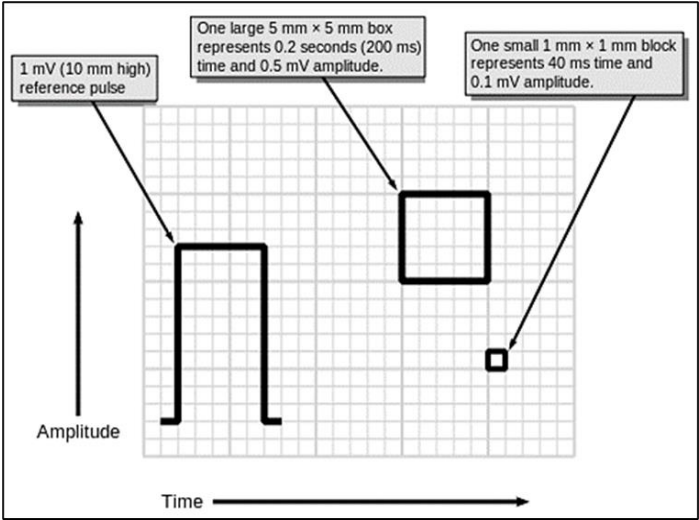
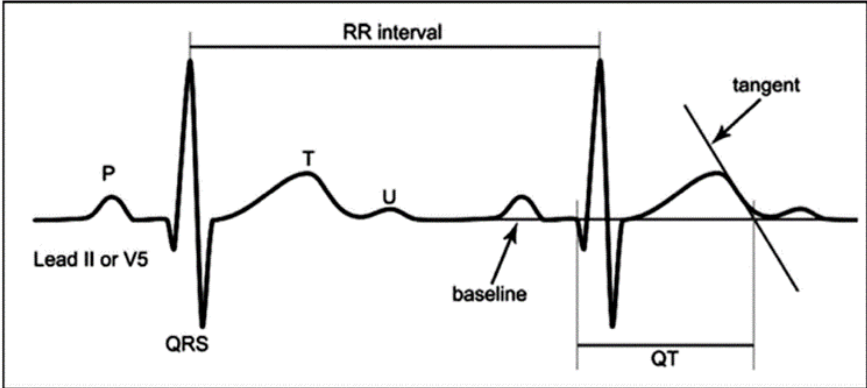
Важная дополнительная информация (данные лабораторных, инструментальных исследований, аутопсии и т.д.)

# Мониторинг безопасности - Bdq, DIm

Мониторинг и оценка	Рекомендуемая частота
ЭКГ	До начала лечения, затем - ч/з 2, 4, 8, 12 и 24 нед Ежемесячно - ЛС, удл. интервал QT (Mfx, Cfz...)



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



# Шкала оценки степени тяжести СТСАЕ, v.5.0

НЯ	1	2	3	4	5
Увеличение интервала QTc (ЭКГ)	450 – 480 мсек	481 – 500 мсек	≥ 501 мсек or > 60 мсек от базисного значения (на двух отд. ЭКГ)	≥ 501 мсек и Torsade de Pointes или полиморфная желудочковая тахикардия или симптомы серьезной аритмии	---

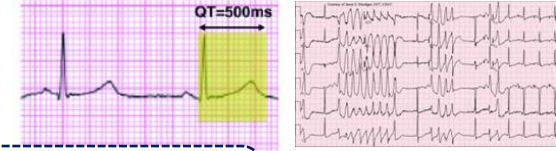
Пациент: увеличение QTcF от **398** до **500** мсек

Пациент: увеличение QTcF от **420** до **541** мсек  
Желудочковая экстрасистолия

# Меры при развитии НР

**Bdq, Dlm, FQ, Cfz**

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QTcF



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

Подтверждение при повторе

Оценка сывороточных  
(K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>)

K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>  
в норме  
Пациент стабилен

- Продолжение приема
- Мониторинг QTcF – min еженедельно

K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>  
не в норме

- Остановка Bdq (Am)
- Восст-е K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>
- Мониторинг QTcF – min еженедельно

QTcF > 500 мсек

Подтверждение при повторе

Остановка Bdq, Dlm и др. ЛС,  
удлиняющих QT

Оценка и поддержание в норме  
K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>

Мониторинг QTcF –  
min еженедельно

Контроль функции почек и печени

# Адаптация мониторинга безопасности при сопутствующей патологии

## Кардиотоксические свойства:

- увеличение QTcF
- прямое кардиомиотоксическое действие

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

*Сердечно-сосудистая патология  
(нарушения ритма, ишемические заболевания)*

*Сопутствующая терапия  
(ЛС, удлиняющие интервал QTcF)*

- 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, внимание к показателям ухудшения кардиологической патологии
- Оценка и минимизация иных факторов риска (алкоголь, пересмотр сопутствующей терапии и иные)

## Interaction Report

Report ID:  
Date Produced:

---

### Antiretroviral Treatment

Dolutegravir  
Emtricitabine (FTC)  
Tenofovir-DF

### Co-medications

Bedaquiline  
Clofazimine  
Cycloserine  
Daclatasvir  
Fluconazole  
Levofloxacin  
Linezolid  
Pyridoxine (Vitamin B6)  
Sofosbuvir  
Trimethoprim/Sulfamethoxazole

---

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

#### Dolutegravir + Pyridoxine (Vitamin B6)

Coadministration has not been studied. Pyridoxine can be found in multivitamin preparations. Simultaneous coadministration of a multivitamin preparation decreased dolutegravir exposure by ~33%. Dolutegravir should be administered 2 hours before or 6 hours after medications containing polyvalent cations, such as multivitamin preparations. Medicinal products that reduce dolutegravir exposure (e.g. multivitamins) should be avoided in the presence of integrase class resistance.

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

#### Emtricitabine (FTC) + Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Coadministration has not been studied. Trimethoprim is primarily eliminated by the kidney and in vitro data suggest that it inhibits the renal transporters OCT2 and MATE1, and could therefore potentially decrease emtricitabine renal elimination (via inhibition of MATE1). No a priori dosage adjustment is recommended in patients with normal renal function. Coadministration with higher doses of trimethoprim/sulfamethoxazole for PCP should be avoided.



## Monitor Closely

### •sofosbuvir + tenofovir df

- sofosbuvir will increase the level or effect of tenofovir df by unspecified interaction mechanism.

### •levofloxacin + bedaquiline

- levofloxacin and bedaquiline both increase QTc interval. Modify Therapy/Monitor Closely. ECG should be monitored closely

### •emtricitabine + tenofovir df

- emtricitabine and tenofovir df both increase risk of immune reconstitution syndrome. Use Caution/Monitor.

## Minor

### •linezolid + pyridoxine

- linezolid will decrease the level or effect of pyridoxine by altering intestinal flora. Applies only to oral form of both agents.

### •levofloxacin + pyridoxine

- levofloxacin will decrease the level or effect of pyridoxine by altering intestinal flora. Applies only to oral form of both agents.

