

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

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты и их коррекция



Зав. ТОН#4 РКТЬ МЗ ДНР
Сердюк О.В.



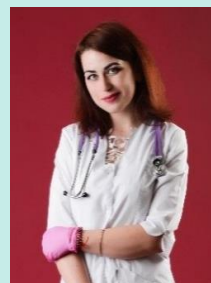
Зав. кафедрой фтизиатрии
и пульмонологии
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
к.мед.н., доцент Лепшина С.М.



Ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Атаев О.В.



Врач-фтизиатр ТОН#4
РКТЬ МЗ ДНР
Юровская Е.И.



Ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Дубосар Е.В.

«Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике»
Донецк, 12 февраля 2021 г.

Актуальность

- Одной из значимых проблем фтизиатрии в настоящее время является развитие нежелательных побочных реакций на ПТП у больных ТБ, особенно МРТБ, т.к. химиотерапия этой категории больных в 2014-2017гг. включала 5–8 ПТП и по срокам составляла 20 и более месяцев
- Плохая переносимость ПТП приводит к досрочному самовольному прекращению приема препаратов больными туберкулезом; снижению дозы ПТП, временной или полной их отмене и является одной из причин, способствующих снижению эффективности лечения

Цель

Изучение частоты и характера НПР на ПТП у больных МРТБ/РРТБ в стационаре и усовершенствование тактики ведения при их развитии

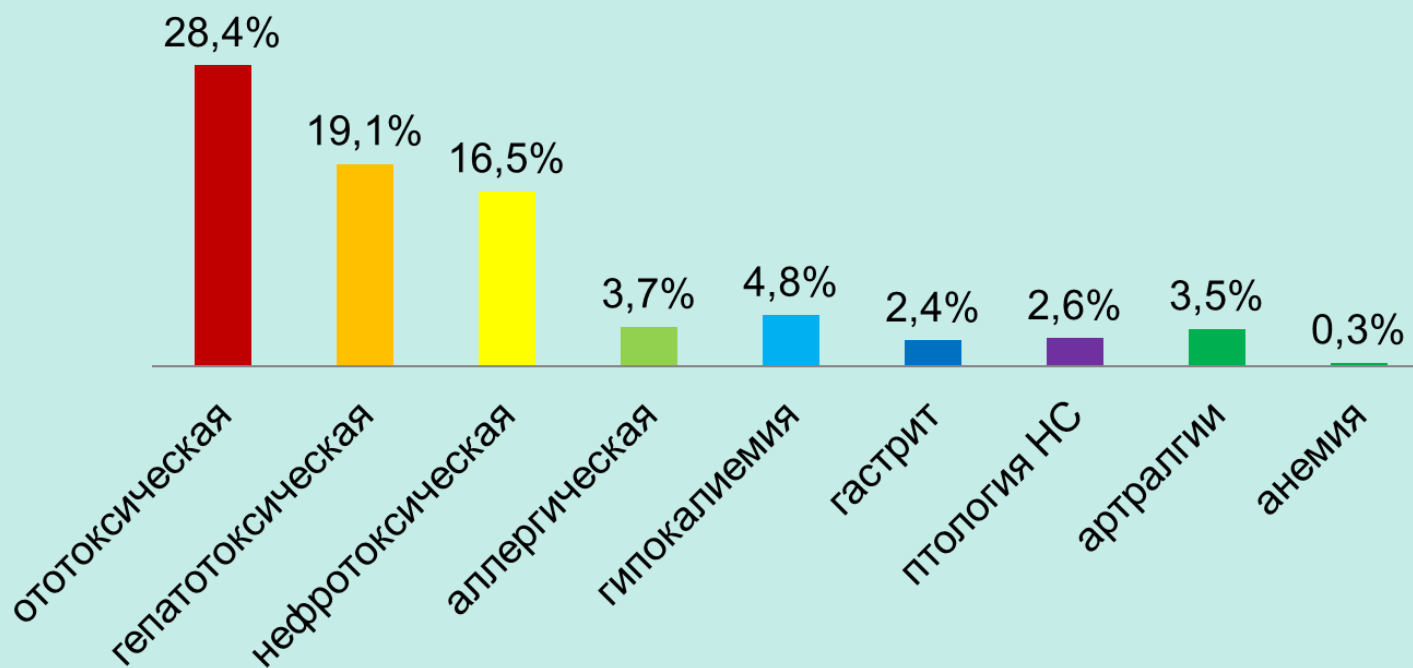
Материалы и методы

Использовано -707 карт стационарных больных ТБ – 01 (МРТБ)

Карты НПР

Обследование и лечение больных осуществляли согласно «Протоколу»

Результаты



Ототоксичность (28,4%)

**Амикацин
(Am)**



**Канамицин
(Km)**



**Капреомицин
(Cm)**



Ототоксичность этих препаратов объясняется действием на нейтроэпителий, проводниковые отделы и клетки ядер преддверно-улиткового анализатора. Они вызывают дегенеративные изменения спирального органа, отдельных звеньев слуховой рефлекторной дуги и соответствующих ядер продолговатого мозга, чему часто способствует их повышенная проходимость в эндо- и перилимфу через гематолабиринтный барьер



Клиника:

- шум и звон в ушах
- слуховые галлюцинации
- снижение слуха вплоть до глухоты

Диагностика: аудиометрия (начиная с высоких частот), отоскопия, консультация ЛОР-врача, сурдолога

Лечение начинают с немедленной отмены ототоксичного препарата
или его замены на Деламамид (Dlm) или Линезолид (Lzd)

Проводят коррекцию ототоксичной реакции:

- Реосорбилакт 200мл + пентоксифиллин 5мл в/в кап
 - Кавинтон 1-2т. 3р/сут (макс. сут. доза 15-30мг.)
 - Пиридоксин 100-200мг/сут, чередуя с тиамином 1мл в/м
 - Никотиновая кислота в/м по схеме (начиная с 0,2мл до 2мл)
- или
инъекционный витаминный комплекс В1, В6, В12, РР

Гепатотоксичность (19,1%)

Рифампицин (R)



Изониазид (H)



PAS



Этионамид(Et)/протионамид(Pt)



Пиразинамид (Z)



Мишенью токсического действия этих препаратов являются гепатоциты (некроз), желчные протоки и канальцы (холестаза) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки) Препараты повреждают паренхиму печени, приводят к некрозу и/или апоптозу, стеатозу, холестазу, образованию гранулем, сосудистым расстройствам и злокачественному перерождению

Клиника: отсутствие аппетита, тошнота и рвота, боль в животе, нарастающая желтуха, геморрагические явления

Диагностика: -биохимический анализ крови (повышение уровня общего билирубина; повышение активности трансаминаз);
-клинический анализ крови (ускорение СОЭ, эозинофилия);
-белковые фракции (увеличение уровня альфа-2, γ-глобулинов);
-снижение протромбинового индекса;
-УЗИ органов брюшной полости (гепатомегалия, увеличение органов, акустической плотности паренхимы, спленомегалия);
-консультация гастроэнтеролога

Лечение: -Диета, стол № 5;

- Временно отменить все ПТП и продолжать оценивать трансаминазы каждую неделю; если они вернуться к превышению верхнего предела нормы в 2 раза, возобновить лечение
- Дезинтоксикационная терапия (реосорбилакт), включая энтеросорбенты (атоксил)
- Гепатопротекторы вначале внутривенно, затем перорально.
- Витаминный антиоксидантный комплекс (витамины А,Е,С, группы В)

Нефротоксичность (16,5%)

Канамицин (Km)



Амикацин (Am)



Капреомицин (Сm)

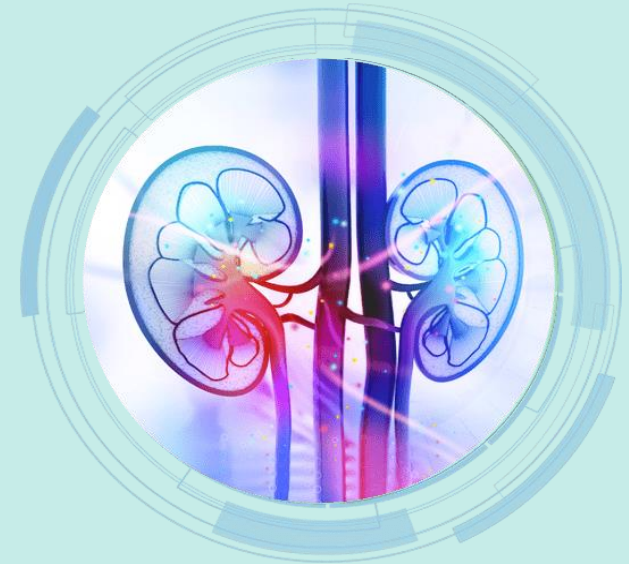


Эти препараты избирательно накапливаются в эпителиальных клетках коркового слоя почек и могут вызывать структурные и функциональные изменения в проксимальных канальцах. При умеренных дозах происходит набухание эпителия канальцев, при высоких возможно развитие острого канальцевого некроза

Клиника: олигоанурия, анемия, гипертензия

Диагностика:

- Клинический анализ мочи;
- Исследование осмолярности в утренней порции мочи;
- Исследование относительной плотности мочи в анализе по Зимницкому



Лечение:

- Отменить все ПТП и другие нефротоксичные препараты;
- Назначить углеводную бессолевую диету (стол №7);
- Провести коррекцию метаболического ацидоза (введение р-ра сода-буфер 4,2%)
- Симптоматическая терапия:
 - * антиагреганты и ангиопротекторы (трентал 1таб. 3 р/д);
 - * мембраностабилизаторы (витамин Е, унитиол, плаквенил);
 - * энтеросорбентов (мультисорб 1 пакетик 2 раза в сутки);
 - * пробиотики (хилак-форте 40 кап. 3 раза в день и др.)

Аллергические реакции (3,7%)

Аллергические реакции могут быть вызваны всеми ПТП

Типы аллергических реакций:

- тип I обусловлен выработкой цитотропных IgE, их адгезией на клетках-мишенях (эозинофилах, базофилах, тучных клетках), взаимодействием препарата с фиксированными IgE с последующим выделением вазоактивных аминов, развитием реакций по типу анафилаксии
- тип II опосредован выработкой цитотоксических IgG и IgM, их адгезией на клетках периферической крови с последующим лизисом этих клеток, развитием гематологических реакций
- тип III связан с формированием иммунных комплексов, их фиксацией на базальной мембране сосудов, формированием очагов иммунокомплексного воспаления и микротромбозов в органах и тканях
- тип IV обусловлен образованием сенсibilизированных Т-лимфоцитов, развитием клеточного ответа с повреждением тканевых структур в зоне кумуляции антигена

Для изониазида более характерны реакции второго типа: сыпи, синдром системной красной волчанки

Для рифампицина - аллергические реакции всех четырех типов: уртикарные сыпи и анафилаксия (Iтип), острая почечная недостаточность с тромбоцитопенией и гемолитической анемией (IIтип), гриппоподобный синдром («сывороточная болезнь», IIIтип), аутоиммунный гепатит (IVтип)

Возникновение характерных зудящих сыпей на фоне пиразинамида опосредовано гиперпродукцией простагландина E

Для фторхинолонов характерны реакции Iтипа, реже –IVтипа макулопапулезные экзантемы, фотодерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)

Для аминогликозидов более характерны реакции по II (гемолитическая анемия на стрептомицин), реже -III типу (сывороточная болезнь); бронхоспазм, эозинофилия



Тактика при легких аллергических реакциях: (крапивница, дерматит)

- Продолжать прием ПТП
- Антигистаминные препараты – блокаторы H_1 -гистаминных рецепторов п/о (цетиризин 5–10 мг, лоратадин 10 мг/сут. в течение 5-7 дней до приема ПТП)
- Антигистаминные препараты инъекционно – блокаторы H_1 -гистаминных рецепторов (димедрол 25–50 мг, супрастин 2,5% раствор 1-2 мл в течение 5-7 дней до приема ПТП)
- Кортикостероидные мази
- Преднизолон п/о в низких дозах (10–20 мг / день), если нет улучшения
- Определение и отмена препаратов только в случае серьезных побочных реакций (Синдром Стивена Джонсона и синдром Лайелла)

Тактика при аллергических реакциях средней и тяжелой степени тяжести (отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок):

- Немедленное прекращение всех ПТП
- Антигистаминные препараты – блокаторы H_1 -гистаминных рецепторов парентерально (тавегил 0,1% раствор 2 мл в/м или в/в на физиологическом растворе, супрастин 2,5% раствор 1-2 мл в течение 5-7 дней)
- При неэффективности блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов -системные глюкокортикоиды: дексаметазон 4-8 мг/сут. в/м или в/в, гидрокортизона ацетат 125-250 мг/сут. в/в кап. в течение 2-3 дней, по показаниям до 5 дней
- Энтеросорбенты: активированный уголь (1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день), энтеросгель по 15 г (1 столовая ложка) 3 раза в день в 30 мл воды в течение 2-5 дней, по показаниям до 7-10 дней до приема ПТП
- На 3-7-й дни приема глюкокортикоидов последовательно возвращать препараты
- При бронхоспазмах – бронхолитики (теофидрин, сальбутамол, беродуал и др.)



Гипокалиемия (4,8%)

Амикацин (Am)



Канамицин (Km)



Капреомицин (Сm)



PAS



Эти препараты вызывают развитие Барттер-подобного синдрома (повышение выведения калия через ЖКТ вследствие развития псевдомембранозного колита)

Симптомы средней интенсивности: усталость, миалгия, судороги, слабость нижних конечностей, сонливость, растерянность

Симптомы, связанные с тяжелым дефицитом калия: тетания, паралич, тяжелые аритмии





Диагностика:

-Исследование уровня калия и магния крови;

-ЭКГ

ЭКГ-признаки: горизонтальное снижение сегмента RS-T ниже изоэлектрической линии; сглаженный, отрицательный или двухфазный (- +) зубец T; увеличение амплитуды зубца U; увеличение длительности интервала Q-T

Лечение:-Режим приема ПТП без изменений;

-Диета, богатая минералами;

-При рвоте, диарее – пероральные препараты, содержащие соли калия (регидрон).

(Оральная или внутривенная регидратация);

-Добавление калия в виде препаратов: оральные таблетки с медленным высвобождением хлорида калия 1 200–3 600 мг в день в 2–3 приема (600 мг = 8 мг-экв)

-Аспаркам (панангин) по 2 таблетки 3 раза в день. Вводить электролиты нужно как можно медленнее, под контролем артериального давления, пульса и сердечного ритма;

-Магний глюконат по 1000 мг дважды в день);

-Спиронолактон по 25 мг/сут в рефрактерных случаях;

-Калий-сберегающие диуретики (можно использовать при значительных потерях калия)



Гастрит (2,4%)

Протионамид (Pt)



PAS



Этионамид (Et)



В основе развития гастрита при приеме данных препаратов лежит их прямое повреждающее действие на слизистую желудка

Клиника: ощущение давления и распирания в эпигастральной области, изжога, тошнота, иногда тупая боль, снижение аппетита, неприятный привкус во рту

Диагностика:

- Консультация гастроэнтеролога;
- Анализ крови на *H. pylori*;
- ФГДС при прекращении бактериовыделения;
- Исследование секреторной функции желудка

Лечение:

- Отменить все ПТП;
- Диета, стол №1
- Эрадикация *H. pylori* (при обнаружении) в течение 7 дней;
- По окончании эрадикационной терапии- H₂-блокаторы (Ранитидин по 300мг в теч. 4 нед. вечером), ингибиторы протонной помпы (Омез) за 4 часа до или через 2 часа после приема ПТП



Патология нервной системы (2,6%)

Циклосерин(Cs)



Этионамид (Et)



Протионамид(Pt)



Изониазид (И)



Этамбутол (Е)



Блокируют образование ГАМК из глутамата (за счет ингибирования глутаматдекарбоксилазы), а также угнетают активность MAO

Образуют хелатные соединения с цинком и кальциевыми механизмами, что приводит к усилению апоптоза нервных клеток



Клиника: головная боль, головокружение, бессонница, эмоциональная лабильность, судорожные приступы, периферическая нейропатия

Диагностика: -консультация невропатолога/психиатра

-ЭЭГ

-КТ головного мозга

Лечение

Эпиприступ:

- временная отмена ПТП
- противосудорожная терапия: р-р сибазона 0,5% 1-2мл (5-10мг)
- 25% р-р магнезии 10мл в/в
- фуросемид 2мл в/в

После купирования эпиприступа:

- мочегонные в теч. 3д (диакарб 25мг утром)
- пиридоксин до 200 мг/сут в/м
- замена/отмена ПТП, вызвавшего приступ

Периферическая нейропатия:

- замена ПТП/снижение дозы
- пиридоксин (100-200 мг/сут., чередуя с тиамином 1 мл в/м по 10 инъекций
- инъекционный витаминный комплекс В1, В6, В12,РР
- альфа-липоевая кислота 600мг на 200мл физ. р-ра в/в кап. 10 д.
- НПВС (диклофенак) при болях
- Трициклические антидепрессанты (амитриптилин 12,5-25мг на ночь)-при сильных болях

Токсическая энцефалопатия:

- сосудистая терапия (никотиновая к-та, кавинтон, парацетам)
- при необходимости-замена/отмена ПТП

Головная боль:

- НПВС (ибупрофен)
- малые дозы трициклических антидепрессантов (амитриптилин)

Психоз

- *временная отмена ПТП
- *пиридоксин до 200 мг/сут
- *галоперидол 0,5-0,2мл в/м

Депрессия:

- *временная отмена ПТП
- *психотерапия, эмоциональная поддержка
- *пиридоксин до 200 мг/сут
- *антидепрессанты (амитриптилин 25 мг 2р/д)

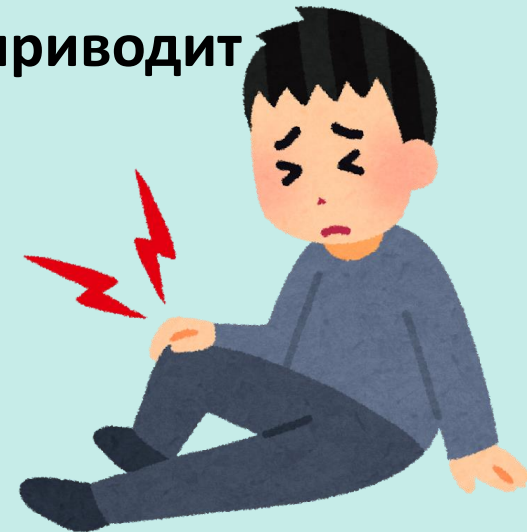


Артралгия (3,5%)

Пиразинамид(Z)



Пиразиновая кислота, основной метаболит пиразинамида, блокирует транспорт мочевой кислоты в дистальных канальцах почек, что приводит к гиперурикемии и артралгиям



Клиника: боли, хруст в суставах, отечность, ограничение движений одного или нескольких суставов

Диагностика:

- Исследование уровня мочевой кислоты;
- Рентгенография суставов;
- Исследование острофазовых показателей;
- Консультация травматолога

Лечение:

- НПВС (Ибупрофен 600 мг 3 раза/день п/о);
- Аллопуринол при повышении уровня мочевой кислоты (мин. сут. доза -0,8 г);
- Регулярная физическая активность, гимнастика;
- Физиотерапия на суставы

Анемия (0,3%)

Линезолид (Lzd)



Линезолид подавляет синтез митохондриальных белков, тем самым вызывая анемию

Клиника: головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, шаткость походки, одышка, сердцебиение, сухость кожи, бледность, заеды и трещины в углах рта, ломкость и слоистость ногтей



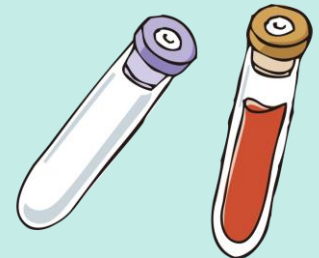
Диагностика:

- клинический анализ крови
- биохимический анализ крови
- консультация терапевта/гематолога

Лечение

Показание для медикаментозного лечения —
снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л у женщин
и ниже 130 г/л у мужчин

- диета с употреблением продуктов, богатых железом
- препараты железа (актиферрин, феррум-лек), фолиевая кислота, витамин В12 – в зависимости от разновидности анемии
- регулярные физические нагрузки и прогулки на свежем воздухе



Выводы

Противотуберкулезные препараты оказывают множество побочных действий на различные органы и системы человеческого организма

Знание этих нежелательных реакций и методов их купирования необходимы не только фтизиатрам, но и врачам всех специальностей

**Благодарим
за внимание!**

