



ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО  
кафедра фтизиатрии и пульмонологии  
Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР

# **Анализ нежелательных побочных реакций на линезолид у больных МР/РРТБ**

**Лепшина С.М., Сердюк О.В., Юровская Е.И., Вильчинская А.В.,  
Логвиненко И.В.**

НПК «Туберкулез и болезни легких в период пандемии COVID-19: трудности диагностики и лечения  
20.10.2022г. Г. Донецк

# Актуальность

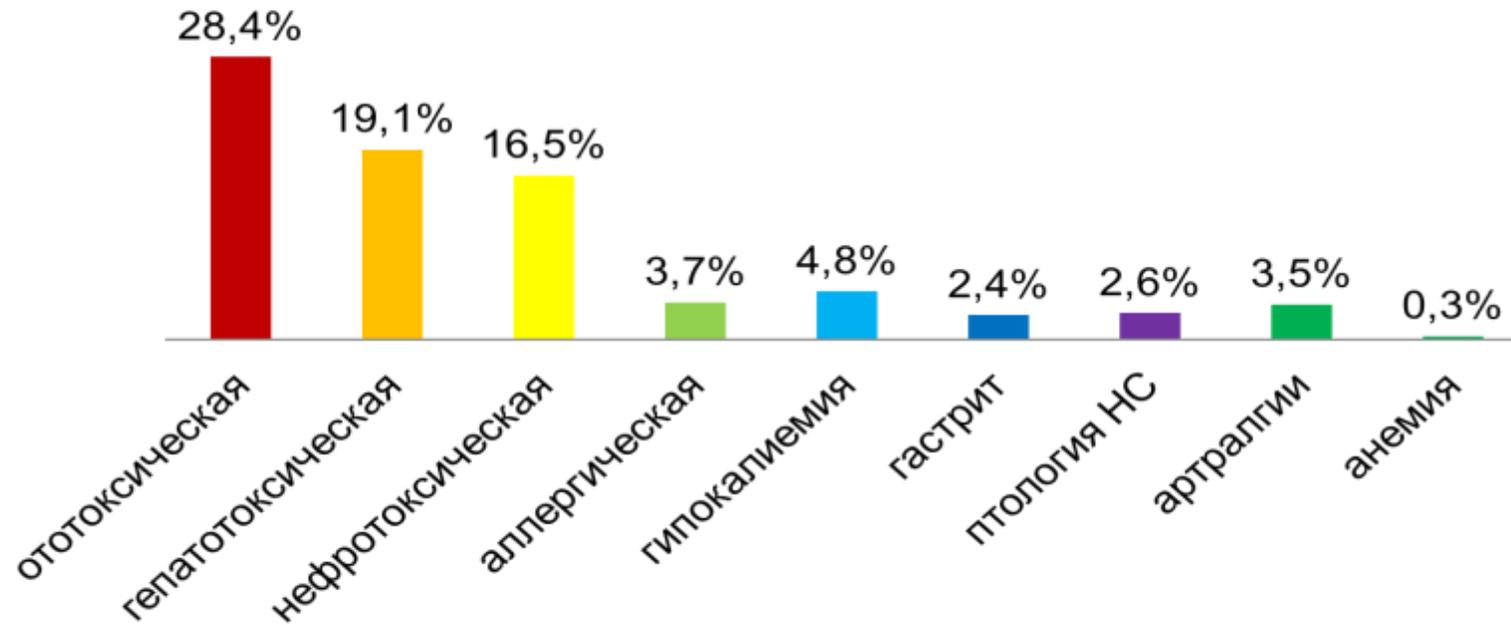


- Химиотерапия остается главным методом лечения ТБ
- Наряду с положительным действием на МБТ и патологические изменения в органах и тканях, обусловленные ТБ, она может оказывать отрицательное воздействие на организм больного
- Это в свою очередь приводит к необходимости уменьшать дозы и/или изменять кратность приема ПТП, а в ряде случаев отменять их совсем
- НПЯ средней степени тяжести и тяжелые оказывают отрицательное влияние на состояние больных и, как правило, на эффективность лечения основного заболевания

# НПЯ у больных МР/РРТБ до введения новых режимов ХТ

(данные РКТБ, 2014-2017г. n= 707)

## Побочные реакции



# Актуальность

- Линезолид является всесторонне изученным препаратом, его эффективность и безопасность подтверждены в современных микробиологических и сравнительных клинических исследованиях
- Однако этот препарат также как и другие антимикобактериальные препараты, наряду с положительным действием, может оказывать нежелательные побочные эффекты

## Цель исследования:

изучить частоту и характер нежелательных побочных реакций на линезолид у больных МР/РРТБ



## Материалы и методы

Исследование проведено в специализированном стационаре РКТБ МЗ ДНР

Изучены карты-сообщения о побочном действии лекарственного препарата при его медицинском применении (форма № 137/у/ МЗ ДНР), а также медицинские карты стационарных больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью (форма №081-4/у МЗ ДНР), которые получали линезолид в комбинированной химиотерапии в 2018-2019 гг. продолжительностью 2 месяца в ИФ, и с 2020- по сентябрь 2022гг.- по Режимам 3 и 4 («базовая» и «длинная» схемы лечения) согласно нормативным документам МЗ ДНР

Материалы обработаны методами вариационной статистики

# Карта сообщения о побочном действии (ПД) серьезной непредвиденной нежелательной реакции С/ННР и/или отсутствии эффективности (ОЭ) лекарственного препарата (ЛП) при его медицинском применении - форма № 137/у/ МЗ ДНР (1)

Наименование министерства, другого органа исполнительной власти, предприятия, учреждения, организации, к сфере управления которого принадлежит учреждение здравоохранения  Наименование и местонахождение (полный почтовый адрес) учреждения здравоохранения, в котором заполняется форма  Идентификационный код	МЕДИЦИНСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ Форма первичной учетной документации № 137/у  УТВЕРЖДЕНО Приказ МЗ Донецкой Народной Республики    1   3   1   0   2   0   1   5   №   0121454
--	---

## КАРТА-СООБЩЕНИЕ О ПОБОЧНОМ ДЕЙСТВИИ (ПД), серьезной непредвиденной нежелательной реакции (С/ННР) и/или отсутствии эффективности (ОЭ) лекарственного препарата (ЛП) при его медицинском применении

### I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Инициалы пациента	2. Номер медицинской карты амбулаторного (стационарного) больного	3. Дата рождения день   месяц   год			4. Пол	5. Последствия ПД/С/ННР/ОЭ		
						<input type="checkbox"/> выздоровление <input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями <input type="checkbox"/> выздоровление с инвалидностью <input type="checkbox"/> смерть не от ПД/С/ННР и/или ОЭ <input type="checkbox"/> без изменений <input type="checkbox"/> смерть, возможно, от ПД/С/ННР и/или ОЭ <input type="checkbox"/> неизвестно <input type="checkbox"/> смерть в результате ПД/С/ННР и/или ОЭ		
6. Начало ПД/С/ННР (дата, время)		7. Окончание ПД/С/ННР (дата, время)			9. Категория ПД/С/ННР/ОЭ			
					<input type="checkbox"/> смерть пациента / ___/___/___ <input type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> госпитализация амбулаторного пациента <input type="checkbox"/> продолжение сроков госпитализации <input type="checkbox"/> временная нетрудоспособность, инвалидность <input type="checkbox"/> врожденные пороки развития <input type="checkbox"/> другие важные медицинские последствия <input type="checkbox"/> ничего из вышеупомянутого			
8. Описание ПД/С/ННР/указания ОЭ ЛП (исключительно с данными лабораторно-инструментальных исследований, которые касаются ПД/С/ННР/ОЭ)								

### II. ИНФОРМАЦИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМОМ ЛП (ПЛП), ПРОИЗВОДИТЕЛЕ ПЛП

10. ПЛП (торговое название, лекарственная форма)	11. Производитель, страна, рег. номер		12. Номер серии		
13. Показания для назначения (при возможности отмечать диагноз в соответствии с шифром МКБ-10)	14. Разовая доза	15. Кратность приема	16. Способ введения	17. Начало терапии ПЛП	18. Окончание терапии ПЛП

### III. ИНФОРМАЦИЯ О СОПУТСТВУЮЩИХ ЛП (за исключением препаратов, которые принимаются для коррекции последствий ПД/С/ННР)

19. Сопутствующие ЛП (торговое название, лекарственная форма, производитель)	20. Показания (диагноз в соответствии с шифром МКБ-10)	21. Разовая доза	22. Кратность приема	23. Способ введения	24. Начало терапии	25. Окончание терапии

26. Другая важная информация (диагнозы, аллергия, беременность, с указанием длительности и тому подобное)

# Карта сообщения о побочном действии (ПД) серьезной непредвиденной нежелательной реакции С/ННР и/или отсутствии эффективности (ОЭ) лекарственного препарата (ЛП) при его медицинском применении - форма № 137/у/ МЗ ДНР (2)

## IV. СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ПД/С/ННР

<input type="checkbox"/> Отмена ППП	Сопровождалась ли отмена ППП исчезновением ПД/С/ННР?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
<input type="checkbox"/> Повторное назначение ППП	Отмечено ли возобновление ПД/С/ННР после повторного назначения ППП?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
<input type="checkbox"/> Изменение дозировки и режима приема ППП (снижение/повышение, <i>отметить насколько</i> ):	Отмечено ли возобновление ПД/С/ННР/ОЭ после изменения дозировки и режима приема ППП?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
<input type="checkbox"/> Коррекцию ПД/С/ННР не проводили		
<input type="checkbox"/> Медикаментозная терапия ПД/С/ННР ( <i>отметить ЛП, дозировки и режим приема, длительность назначения</i> ):		

## V. ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПД/С/ННР И ППП

выключенное     вероятное     возможное     сомнительное     не подлежит классификации     невыключенное

## VI. ИНФОРМАЦИЯ ОБ УВЕДОМИТЕЛЕ

27. ФИО. уведомителя, тел./факс, e-mail	28. Сообщение предоставляет	29. Название и местонахождение учреждения здравоохранения	30. Тип сообщения	31. Дата заполнения
	<input type="checkbox"/> врач <input type="checkbox"/> провизор <input type="checkbox"/> фармацевт <input type="checkbox"/> медсестра <input type="checkbox"/> фельдшер <input type="checkbox"/> акушер		<input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> следующее <input type="checkbox"/> заключительное	
Сообщение заполняется и предоставляется по местонахождению:				

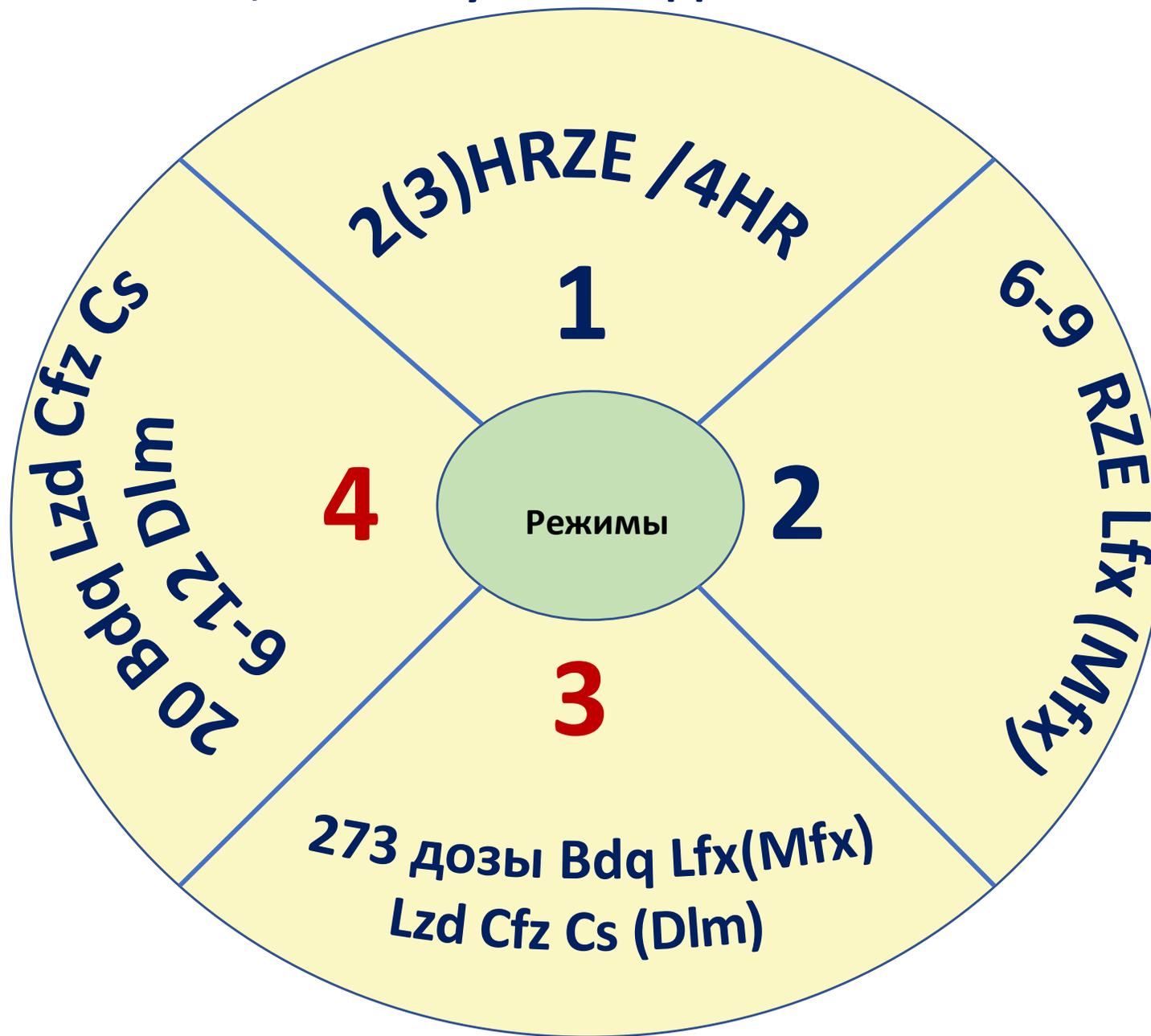
## VII. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ В СЛУЧАЕ ПОДОЗРЕВАЕМОГО ПД/С/ННР/ОЭ НА ВАКЦИНУ ИЛИ АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ

Категория иммунизации или туберкулинодиагностики <input type="checkbox"/> массовая кампания <input type="checkbox"/> призывка по возрасту <input type="checkbox"/> в школе <input type="checkbox"/> медицинский кабинет для отдыхающих в турпоездку <input type="checkbox"/> проведение туберкулинодиагностики <input type="checkbox"/> другое		Категория неблагоприятного события после иммунизации или туберкулинодиагностики <input type="checkbox"/> реакция на вакцину <input type="checkbox"/> программная ошибка <input type="checkbox"/> совпадение во времени <input type="checkbox"/> реакция, вызванная инъекцией/страхом укола <input type="checkbox"/> неизвестно		
Номер дозы (для вакцины) <input type="checkbox"/> первой <input type="checkbox"/> второй <input type="checkbox"/> третий	<input type="checkbox"/> четвертый <input type="checkbox"/> пятый <input type="checkbox"/> > пятого	Место введения вакцины/аллергена туберкулезного <input type="checkbox"/> левое плечо <input type="checkbox"/> правое плечо <input type="checkbox"/> плечо (без уточн.) <input type="checkbox"/> левое бедро <input type="checkbox"/> правое бедро	<input type="checkbox"/> бедро (без уточн.) <input type="checkbox"/> левое предплечье <input type="checkbox"/> правое предплечье <input type="checkbox"/> предплечье (без уточн.)	Путь введения вакцины/аллергена туберкулезного <input type="checkbox"/> перорально <input type="checkbox"/> внутримышечно <input type="checkbox"/> внутривенно <input type="checkbox"/> подкожно <input type="checkbox"/> другое
Срок хранения	/ / /			

Подпись ответственного лица \_\_\_\_\_

Подпись уведомителя (тел. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

# Режимы ХТ ТБ и ХРТБ, используемые в ДНР с 2020г. по настоящее время



# НПР на Lzd у больных МР/РРТБ

Годы/Lzd	Анемия		Аллергическая р-я		Периферическая нейропатия		Неврит зрительного нерва	
		ВИЧ+		ВИЧ+		ВИЧ+		ВИЧ+
2018 n=20	2	-	-	-	-	-	-	-
2019 n=32	-	-	-	-	-	-	-	-
2020 n=119	5	2	-	-	2	1	1	1
2021 n=63	2	1	2 (С-Д)* 1		3	1	-	-
9 мес. 2022 n= 124	5	3	-	-	7	2	1	-
Всего	14	6	2	1	12	4	2	1
%	46,7		6,66		40,0		6,66	

## Результаты исследования

Всего за период 2018г.- 9 мес. 2022 пролечено больных МР/РРТБ -760 чел.

Получали линезолид -358 (47,1%) чел.

Нежелательные побочные реакции на Lzd выявлены у 30 (8,38%) пациентов:

- анемия – 14 (46,7%) случаев, из них у 6 - с ВИЧ +( из них у 2-тяжелой степени)
- периферическая полинейропатия – 12 (40%) случаев, из них у 4 - с ВИЧ+
- аллергическая реакция у 2 (6,7%) больных в виде с-ма С-Д, у одного из них с ВИЧ+
- медикаментозная оптическая нейропатия обоих глаз у 2 (6,7%) больных, оба больных были ВИЧ-инфицированы

(частота встречаемости неврита зрительного нерва в связи с приемом Lzd в мире составляет < 0,1% )

## Клинический пример НПР на Lzd

**Больная Г., 46 лет**

- **Жалобы:** повышение температуры тела до 37.6-38.0 градусов, снижение массы тела на 15 кг за полгода, кашель с обильным выделением мокроты, одышку при физической нагрузке  
**Анамнез жизни:** Не работает. Трудовой стаж -8 лет, продавец  
Проживает в частном секторе одна. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Туб. контакт отрицает. ВИЧ-инфекцию, венерические заболевания, тифы, малярию отрицает  
Гемотрансфузий не было. В МЛС не была. Рентгенологического архива нет. Вредные привычки: курит 1 пачку в день, алкоголь - умеренно, наркотики-отрицает
- **Аллергологический анамнез не отягощен**

## Анамнез заболевания:

- Туберкулезом легких болеет с января 2021 года
- Получала лечение в ГПТД г. Мариуполя, приняла 40 доз по Режиму 1, после чего самостоятельно прервала лечение
- В связи с ухудшением самочувствия вновь обратилась за медицинской помощью. В августе 2021г. –зарегистрировано «ЛПП», получила 96 доз HRZE - бактериовыделение сохранялось
- В ноябре 2021 зарегистрирована «НЛ», получила 20 доз, затем вновь прервала лечение
- Состояние больной ухудшалось, но в связи с началом боевых действий не лечилась
- В апреле 2022 года, обратилась в Новоазовскую ЦРБ, выполнили Ro- грамму ОГК

## Обзорная Р-грамма ОГК



- Правая половина грудной клетки резко уменьшена в объеме, в легком - множественные крупные полости распада – разрушенное легкое
- В левом легком множественные инфильтраты с деструкцией, рассеянные очаги
- Средостение смещено вправо

## Объективно:

- состояние средней степени тяжести, пониженного питания(рост – 165 см, вес -48)
- кожа и видимые слизистые чистые, физиологической окраски
- периферические л/у не увеличены
- при перкуссии притупление легочного звука над правым легким
- аускультативно дыхание в легких жесткое, в средних отделах справа – амфорическое, в нижних отделах справа - ослабленное, там же - единичные влажные хрипы. ЧДД – 26 в минуту
- деятельность сердца ритмичная, тоны глухие. ЧСС –100 ударов в минуту.  
АД - 100/70 мм.рт.ст.
- живот мягкий, б/б при пальпации. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена
- периферических отеков нет

## Обследована:

- **ВИЧ** от 05.05.22 – АТ к ВИЧ не обнаружены
- **Бактериоскопия** мокроты по Ц-Н от 04.05.22 КУБ 3+
- **GeneXpert** от 04.05.22 МБТ+/R-
- **Культура ( Bactec)** – от 04.05.22 – рост +
- **Общий анализ крови** от 04.05.22: -: Hb-118г/л, Эр- $4.0 \cdot 10^{12}$ , лейкоциты- $14.2 \cdot 10^9$ , СОЭ-46 мм/ч., ЦП-0.88, п-3%, с-71%, э-1%, б-3%, лимф. -17%, м-6%.
- **Биохимический анализ крови** от 04.05.22 – общий белок –70,0 г/л, креатинин – 72,0мкмоль/л, мочевины- 5.0 ммоль/л, глюкоза- 5.8, общий билирубин -10.0 мкмоль/л, прямой билирубин- 2.5 мкмоль/л, непрямого билирубин- 7.5 мкмоль/л, АЛТ-7.0 ЕД, АСТ -8.8 ЕД, тим. проба -1.4 ЕД, СКФ – 106мл/мин/1.79м<sup>2</sup>
- **Общий анализ мочи:** цвет - темно-желтый, относительная плотность -1028, белок – не обнаружен, глюкоза-не обнаружена, лейкоциты – 1-2 в п/з., эритроциты – 0-1 в п/з., эпителий плоский – 2-4 в п/з, эпителий переходной - 0-1 в п/з.

- **ЦВКК РКТБ** Диагноз: ЛПП (л) (05.22) НЛ (11.21)  
ЛПП (08.21) ВДТБ (01.21) легких (ФКТ) Дестр+МБТ+М+К+Рез1 (0) Рез2 (0)  
Гист0 кат 2.1А ког2(22)
- Рекомендовано лечение HRZE 90 доз. Коррекция - после ТЛЧ
- В связи с ухудшением состояния 06.06.22 выполнена Ro-грамма ОГК – динамика нарастания инфильтратов в нижней доле левого легкого, увеличение тонкостенных полостей в S6 левого легкого

## Обзорная Ro-грамма ОГК



- Динамика нарастания инфильтратов в нижней доле левого легкого, увеличение тонкостенных полостей в S6 левого легкого

- **Получены данные ТЛЧ** от 14.06.22 – чувствительность к HZE Lfx Mfx Bdq Lzd сохранена, выявлена устойчивость к R
- **ХРТБ – консилиум** от 16.06.22 - диагноз: РУТБ (л) (06.22) ЛПП (л) (05.22) НЛ (11.21) ЛПП (08.21) ВДТБ (01.21) легких (ФКТ) Дестр+МБТ+М+К+Рез1 (R+) Рез2 (-) Гист 0 кат 4.1А ког 2 (22)
- Рекомендовано лечение: Режим 4, схема ПТП- 20 Lzd Lfx Cfz Cs, Am, Et Контрольное представление через 90 доз
- **21.06.22** пациентка стала предъявлять жалобы на заложенность носа
- Консультирована отоларингологом – аллергический ринит  
Рекомендовано: дезринит по 2 дозы 2 р/д, цетрин 1 таб. на ночь  
Выполнить Ro-грамму ОНП
- Рентгенограмма ОНП – гайморовы пазухи достаточно пневматизированы



- **28.06.22** Состояние ухудшилось, добавились жалобы на боль в горле при глотании, осиплость голоса
- Повторно консультирована отоларингологом - аллергический отек глотки
- **ХРТБ консилиум** от 30.06.22 На фоне лечения РУТБ(л) появились: заложенность носа, отечность слизистой оболочки гортани, осиплость голоса. В анализе крови снизился гемоглобин до 98 г/л  
Рекомендовано: отменить ПТП, после купирования симптомов аллергии – поэтапно восстановить лечение
- Состояние больной улучшилось, но после добавления Lzd вновь стало хуже-возобновились прежние жалобы
- **ХРТБ-консилиум** от 08.07.22 – при приеме Lzd – ангионевротический отек (отек Квинке) Рекомендовано: отменить Lzd, начать лечение по схеме: Lfx, Cfz, Cs, Am, Et
- В настоящее время лечение продолжает, переносит удовлетворительно

## Обсуждение:

- Побочные реакции на Lzd заявлены в аннотации и описаны в научной литературе. Частота нежелательных реакций на Lzd классифицируется следующим образом: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$   $< 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0.1\%$   $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0.01\%$   $< 0.1\%$ ), очень редко ( $< 0.01\%$ )
- Аллергические побочные реакции встречаются нечасто. Они включают: анафилаксию, ангионевротический отек, буллезное поражение кожи, синдром Стивенса-Джонсона
- В представленном случае у пациентки во время лечения развился ангионевротический отек (отек Квинке). Частота встречаемости его при приеме Lzd неизвестна ([https://medi.ru/instrukciya/linezolid\\_20850/](https://medi.ru/instrukciya/linezolid_20850/))

# МКБ-10 Т 78.3 Ангионевротический отек

Вариант 1\*



Вариант 2 – Больная Г., внешних признаков нет



\* ([https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Angionevroticheskiy\\_otek\\_principy\\_diagnostiki\\_i\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Angionevroticheskiy_otek_principy_diagnostiki_i_terapii/))

# Ангионевротический отек

- Это острая воспалительная реакция организма, которая возникает локально в коже и подкожной клетчатке, проявляющееся выраженным отеком
- отечность чаще всего распространяется на веки, губы, гортань, мягкое небо, мочеполовые органы
- Симптомы ангионевротического отека (отека Квинке) зависят от его локализации
- Для ангионевротического отека, характерны следующие внешние проявления:
  - ✓ ткани плотные, бледные
  - ✓ контуры неровные
  - ✓ ощущение жжения, зуда и боли в месте отека

## Ангионевротический отек

- Если в аллергическую реакцию вовлечена слизистая оболочка рта, горло и гортань, то появляется осиплость голоса, затрудняется глотание, а затем и дыхание
- Позже отеку подвергаются бронхи, появляются признаки удушья и асфиксии
- Необходимо отменить приём препарата и купировать симптомы

# Выводы



- Противотуберкулезные препараты вызывают множество нежелательных побочных реакций
- Знание этих нежелательных реакций и методов их купирования необходимы не только фтизиатрам, но и врачам всех специальностей

Благодарим за внимание!

