



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

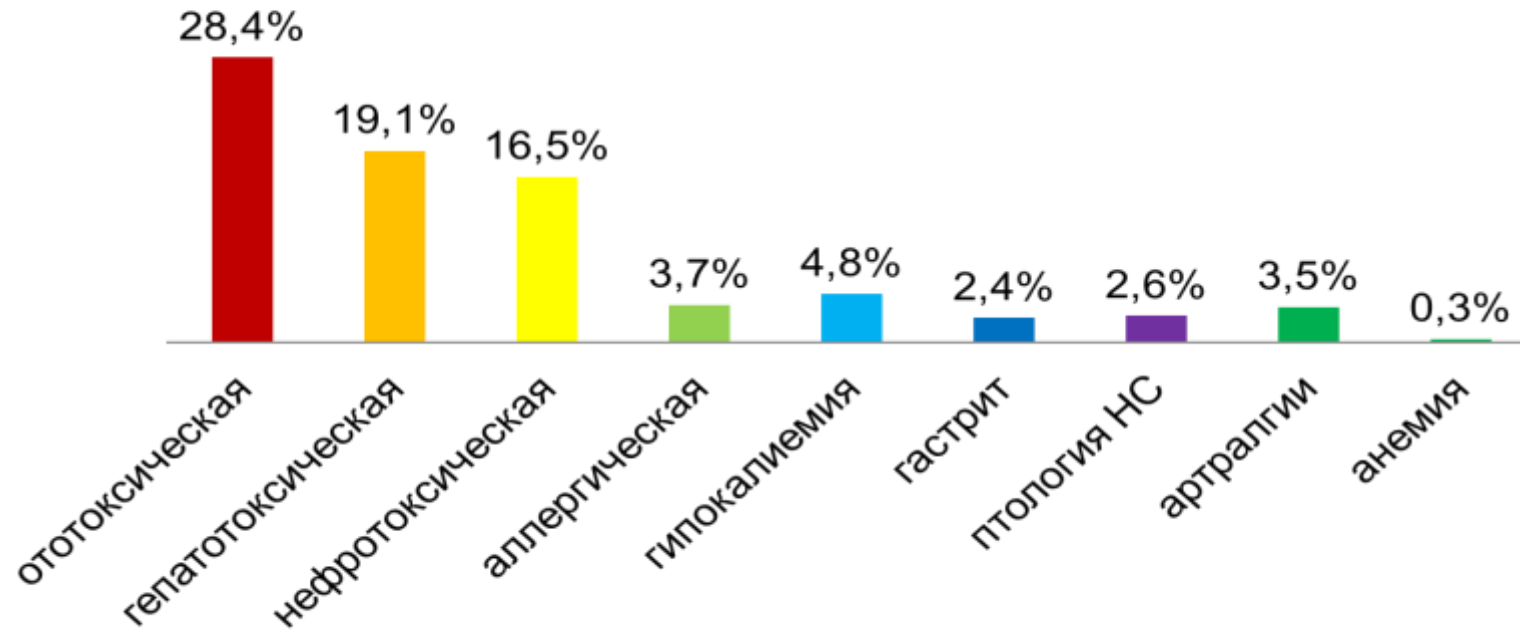


- Химиотерапия остается главным методом лечения ТБ
- Наряду с положительным действием на МБТ и патологические изменения в органах и тканях, обусловленные ТБ, она может оказывать отрицательное воздействие на организм больного
- Это в свою очередь приводит к необходимости уменьшать дозы и/или изменять 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 мультirezистентным 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"/> без изменений <input type="checkbox"/> неизвестно	<input type="checkbox"/> смерть не от ПД/С/ННР и/или ОЭ <input type="checkbox"/> смерть, возможно, от ПД/С/ННР и/или ОЭ <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:

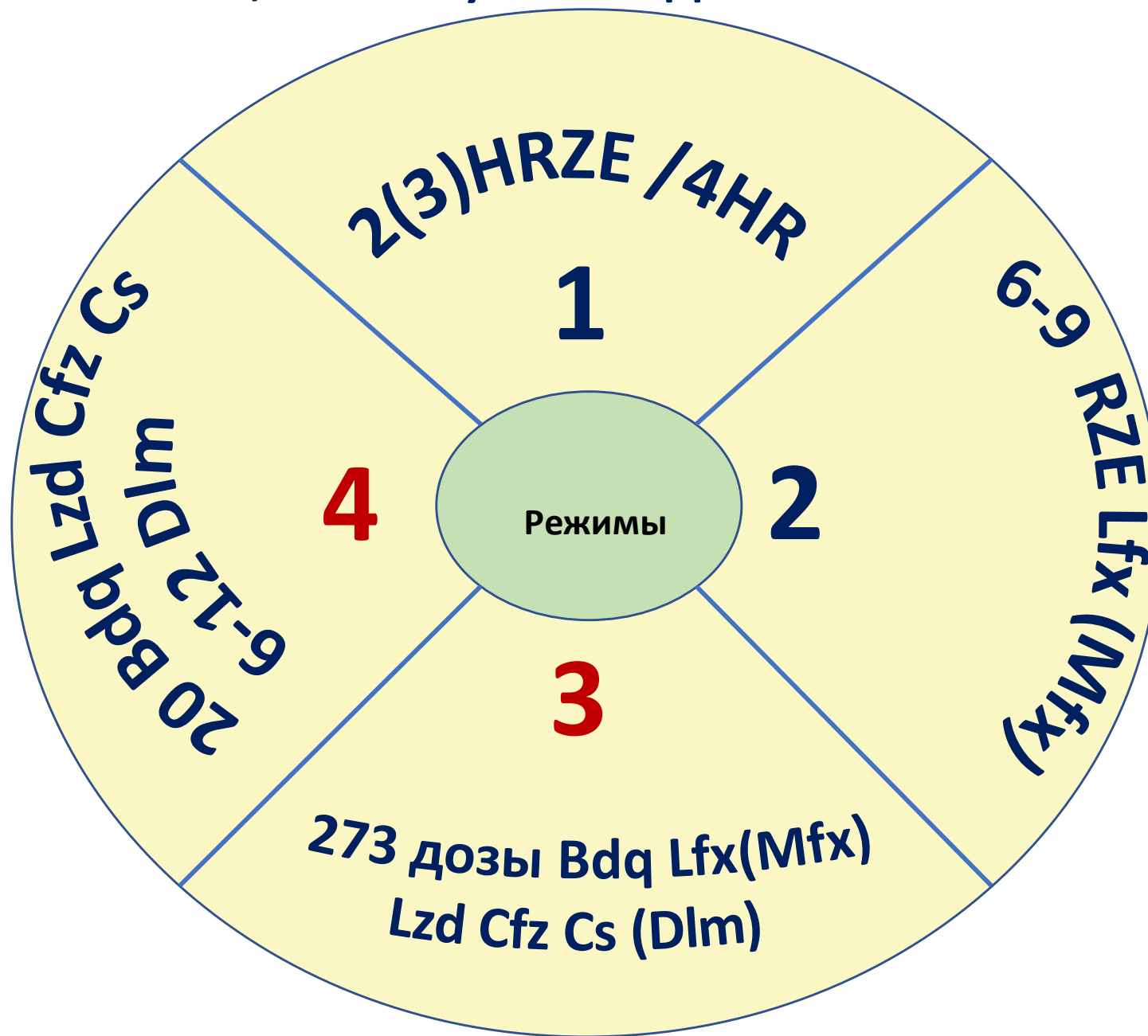
VII. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ В СЛУЧАЕ ПОДОЗРЕВАЕМОГО ПД/С/ННР/ОЭ НА ВАКЦИНЫ ИЛИ АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ

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	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	Место введения вакцины/аллергена туберкулезного <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, мочеви́на- 5.0 ммоль/л, глюкоза- 5.8, общий билирубин -10.0 мкмоль/л, прямой билирубин- 2.5 мкмоль/л, непря́мой билирубин- 7.5 мкмоль/л, АЛТ-7.0 ЕД, АСТ -8.8 ЕД, тим. проба -1.4 ЕД, СКФ – 106мл/мин/1.79м²
- **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/)

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/)

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!

