

МОНИТОРИНГ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННО ЛЕКАРСТВЕННО-
УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Е.М. Скрягина¹, М.И. Дюсьмикеева¹, А.Е. Скрягин²,
О.М. Залуцкая¹, В.В. Солодовникова¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
Минск, Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Введение. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез (МЛУ-ТБ) широко распространен во всем мире [6]. Одна из основных целей эффективной борьбы с туберкулезом заключается в профилактике лекарственной устойчивости, развитие которой может быть обусловлено воздействием различных факторов. К известным детерминантам развития устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП) следует отнести несоблюдение больным предписанного курса лечения [1]. Перерывы в лечении в значительной степени могут быть обусловлены нежелательными эффектами ПТП. Относительно большое количество побочных эффектов во время лечения больных МЛУ-ТБ отмечено рядом авторов. *Nathalson E. et al.* при анализе лечения 818 больных МЛУ-ТБ в 5 различных центрах наблюдали побочные эффекты, например, тошноту и рвоту - у 32,8% больных, диарею – у 21,1%, головные боли – у 11,7%, нарушение сна – у 11,6% [2]. *Shin S. et al.* наблюдали гипокалиемию у 36 из 115 (31%) больных МЛУ-ТБ, получавших химиотерапию [4].

Цель исследования - оценить развитие побочных эффектов при лечении больных МЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Результаты лечения и развитие побочных эффектов были проанализированы у 220 больных МЛУ-ТБ, получавших лечение в условиях ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии». Диагноз туберкулеза легких у всех больных, вошедших в данное исследование, был подтвержден методом посева, у всех больных имелись также результаты тестов чувствительности микобактерий туберкулеза к ПТП. Лечение больных туберкулезом проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ с коррекцией лечения после получения результатов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [3, 5].

Результаты исследования. Побочные эффекты приема ПТП и перерывы в лечении при терапии МЛУ-ТБ наблюдаются значительно чаще, чем при терапии туберкулеза без множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) (табл. 1).

Таблица 1 – Побочные эффекты ПТП у 220 больных МЛУ-ТБ

Нежелательные эффекты ПТП ¹	Кол-во (%) подтвержденных больных	Кол-во эффектов	Среднее кол-во на одного подтвержденного больного	Среднее кол-во на всех наблюдаемых больных	Вероятные (заподозренные) ПТП ²
Малые побочные эффекты					
Тошнота/рвота	134(61)	306	2,3	1,4	Eto/Pto(144), PAS(142), Z(46), Ofx(26), E(10), Cfx(10), Lmx(8), Lfx(8), Cs(8), Km(2), Cm(2), Lzd (1)
Головокружение	124 (56)	210	1,7	1,0	Cs(78), Km(38), Am(20), Eto/Pto(54), Ofx(40), Lfx(24), Lmx(22), Cfx(18), Cm(10), PAS(4), Z(2), E(1)
Бессонница	108(49)	184	1,7	0,8	Ofx(120), Cfx(24), Lmx(7), Lfx(22), Eto/Pto(8), Cs(64)
Боль в животе	86(39)	168	1,9	0,8	E(4), Z(2), Ofx(22), Cfx(4), Lmx(2), Lfx(4), Eto/Pto(50), Cs(2), PAS(74)
Диарея	84(38)	164	2,0	0,8	Z(2), Cm(2), Ofx(16), Lfx(2), Eto/Pto(4), PAS(146), Lzd (1)
Головная боль	72(32)	110	1,5	0,5	Z(6), Am(6), Ofx(34), Cfx(10), Lmx(4), Lfx(2), Eto/Pto(32), Cs(56), PAS(2)
Артралгия	68(31)	104	1,5	0,5	E(10), Z(54), Cm(2), Ofx(2), Lmx(2), Eto/Pto(18), Cs(6), PAS(18)
↑ мочевой кислоты	68(31)	118	1,8	0,5	Z(96), E(10), Cm(4), Km(2), Am(2), Eto/Pto(8), Ofx(4), Cs(2), PAS(4), Lmx(2)
Периферическая полинейропатия	60(27)	98	1,6	0,4	E(9), Z(9), Km(6), Am(6), Cm(8), Ofx(2), Lmx(2), Lfx(2), Eto/Pto(22), Cs(58), PAS(1), Lzd(6)
Лихорадка	58(26)	80	1,4	0,4	E(30), Z(16), Ofx(16), Cfx(2), PAS(32)
Вертиго ³	52(24)	74	1,4	0,3	Km(32), Am(36) Cm(6), Ofx(2), Cs(6), PAS(4)
Анорексия	50(23)	78	1,5	0,4	E(2), Z(2), Ofx(4), Lfx(2), Eto/Pto(48), Cs(2), PAS(40)
Миалгия	42(19)	66	1,6	0,3	Z(22), Km(4), Am(4), Ofx(15), Cfx(7), Lmx(7), Lfx(9), Cs(6)
Фотофобия	34(15)	38	1,1	0,2	Eto/Pto(24), Cm(9)
Общая слабость	28(13)	38	1,3	0,2	Km(7), Am(11), Cm(9), Ofx(9) Lfx(3), Eto/Pto(3), Cs(5), PAS(5)
Боль в области инъекции	28(13)	28	1,0	0,1	Km(12), Am(12), Cm(4)
Неясность зрения, «пелена перед глазами»	26(12)	28	1,1	0,1	E(6), Eto/Pto(18), Cs(4)
Гриппоподобное состояние	24(11)	28	1,2	0,1	Z(8), Ofx(7), Cfx(9), Lmx(7), PAS(2)
Электролитные нарушения (K,Na,Mg,Ca,Cl)	18(8)	34	1,8	0,2	Z(6), Cm(12), Cs(4), Cfx(2), Km(6) Eto/Pto(4), PAS(8), Am(6)
Металлический привкус	18(8)	20	1,1	0,1	Eto/Pto(18)
Большие побочные эффекты					

Психоз	18(8)	26	1,4	0,1	Ofx(8), Lmx(2), Lfx(4), Cs(22)
Токсические эффекты					
Снижение слуха	42(19)	62	1,5	0,3	Km(45), Am(15), Cm(2)
Артрит/подагра	38(17)	56	1,5	0,3	E(4), Z(44), Eto/Pto(2), Cs(2), PAS(4)
Озноб	28(13)	40	1,4	0,2	Z(2), Ofx(18), Cfx(4), Lmx(6), Lfx(10), Cs(6)
Анемия	28 (13)	28	1	0,13	Km(4), Am(4), Cm(4), Ofx(3) Lfx(3), Eto/Pto(3), Cs(3), PAS(3), Lzd (1)
Тромбоцитопения	18(8)	34	1,8	0,2	Z(2), Cm(2), Cs(2), Cfx(2), Km(2) Eto/Pto(2), PAS(2), Am(2), Lzd(1)
Гепатотоксичность	10(4)	12	1,2	0,1	Eto/Pto(8), Z(2), PAS(2), Am(2)
Нефротоксичность	6(3)	6	1,0	0,03	Km(3), Am(3)
Генерализованные судороги	6(3)	6	1,0	0,03	Cs(6), Ofx(6)
Реакции гиперчувствительности					
Кожная сыпь	42(19)	52	1,3	0,2	Z(4), Km(2), Am(2), Ofx(8), Cfx(4), Lmx(4), Lfx(8), Eto/Pto(8), PAS(14)
Всего	220 (100)	2238	–	10,4	–
Бронхоспазм	42(20)	78	1,8	0,4	Связь с ПТП не заподозрена

Примечание – ¹ - Больной мог иметь два и более нежелательных эффекта одновременно. ² - Если сумма столбце 6 превышала общее количество случаев данного эффекта в столбце 3, значит, более чем один ПТП предположительно являлся вероятной причиной данного эффекта. Если сумма в столбце 6 была меньше количества случаев данного эффекта в столбце 3, значит, отдельные случаи зарегистрированного эффекта не были связаны с получаемыми ПТП.

Гепатотоксический эффект регистрировали при подъеме АЛТ более чем в 2 раза выше нормы, т. е. выше 80 МЕ/л, и/или подъеме гамма-ГТ более чем в 2 раза выше нормы, т.е. более 100 МЕ/л. Случай нефротоксичности регистрировали при подъеме креатинина более чем в 1,5 раза выше нормы. Нежелательные эффекты ПТП наблюдались у всех больных, вошедших в исследование. Причем в среднем у одного больного, получавшего лечение, отмечалось 10,4 эпизода нежелательных эффектов химиопрепаратов. Несмотря на то, что подавляющее большинство эффектов составляли малые побочные эффекты, однако и они часто требовали дополнительных лечебных мероприятий для их купирования или уменьшения их выраженности. Токсические реакции требовали временного прекращения приема препарата или уменьшения дозы с последующим возвращением к рекомендуемой протоколом дозе препарата. В таблице 2 также представлены нежелательные эффекты ПТП у больных туберкулезом легких с МЛУ, но в несколько иной форме, более удобной для оценки эффектов определенных ПТП.

Таблица 2 – ПТП используемые для лечения МЛУ-ТБ и связанные с ними нежелательные эффекты у 220 больных МЛУ-ТБ

ПТП	Фармакологическая группа	Кол-во больных	Нежелательные эффекты ПТП
Этамбутол (E)	Этилендиамин	76	Артралгия(10), лихорадка(10), тошнота(10), ↑мочевой кислоты(10), неясность зрения(10)
Пиразинамид (Z)	Производное изонитиновой к-ты	160	↑мочевой кислоты(96), артралгия(54), тошнота(48), артрит(44), миалгия(16)
Стрептомицин (S)	Аминогликозид	50	Головокружение(16), периферическая полинейропатия(14), вертиго(12), снижение слуха(10)
Амикацин (Am)	Аминогликозид	82	Головокружение(38), вертиго(26), снижение слуха(20), боль в области инъекции(12), периферическая полинейропатия(4), миалгия(2) электролитные нарушения(6), анемия (3)
Канамицин (Km)	Аминогликозид	38	Снижение слуха(24), головокружение(20), вертиго(20), боль в области инъекции(10), периферическая полинейропатия(8), миалгия(2), электролитные нарушения (6), анемия (3)
Капреомицин (Cm)	Циклический полипептид	38	Электролитные нарушения (12), периферическая полинейропатия(8), головокружение(8), вертиго(6), общая слабость(4), анемия (3)
Офлоксацин (Ofx)	Фторхинолон	158	Бессонница(120), головокружение(40), головная боль(34), тошнота(26), боль в животе(20), миалгия(12), судороги (6) анемия (3)
Ципрофлоксацин (Cfx)	Фторхинолон	64	Бессонница(24), головокружение(10), головная боль(10), тошнота(10), боль в животе(4), миалгия(4)
Ломефлоксацин (Lmx)	Фторхинолон	52	Головокружение(14), бессонница(14), тошнота(8), озноб(6), кожная сыпь(4), миалгия(4), анемия (3)
Левифлоксацин (Lfx)	Фторхинолон	44	Головокружение(48), бессонница(40), озноб(20), тошнота(16), кожная сыпь(8), миалгия(3)
Этионамид/ Протионамид (EtO/Pto)	Производное изонитиновой к-ты тионамидной/ карботионамидной группы	78	Тошнота(144), головокружение(54), боль в животе(50), анорексия(48), фотофобия(38), анемия(3)
Циклосерин (Cs)	Аналог D-аланина	210	Головокружение(78), бессонница(64), периферическая полинейропатия(58), головная боль(56), психоз(22), миалгия(6), судороги(6), анемия (3)
ПАСК (PAS)	Салициловая к-та, антифолиат	180	Диарея(146), тошнота(142), боль в животе(74), анорексия(40), лихорадка(22), анемия (3)
Линезолид (Lzd)	Оксазолидон	6	Тошнота/рвота (1), диарея (1) анемия (1), тромбоцитопения (1).
ПТП не идентифицирован	–	–	Бронхоспазм(78),боль в животе(6), лихорадка(6), кожная сыпь(6), миалгия(4)

Данная постановка проблемы – регистрация нежелательных эффектов химиотерапии и с точки зрения «эффект-заподозренные препараты», и с точки зрения «препарат-

нежелательные эффекты» позволяет более качественно подходить к вопросу профилактики и купирования нежелательных эффектов.

Обсуждение и выводы. Отмечено относительно большое количество побочных эффектов во время лечения больных МЛУ-ТБ, особенно это касается «больших» побочных эффектов (гепатотоксичность, нефротоксичность, судороги, нарушение слуха). Количество регистрируемых «малых» побочных эффектов зависит от частоты и тщательности опроса и клинического осмотра больного, получающего противотуберкулезную терапию. Электролитные нарушения во время химиотерапии у больных в нашем исследовании наблюдались относительно редко. Из 220 больных, получавших лечение с использованием резервных ПТП, было зарегистрировано 34 эпизода электролитных нарушений у 18 (8%) больных. Вероятно, это связано с регулярным мониторингом электролитов плазмы (не реже одного раза в месяц) и назначением соответствующих препаратов при выявленной тенденции к снижению этих показателей.

Строгое следование протоколу лечения, запланированного с учетом лекарственной чувствительности штаммов МБТ, является приоритетом, гарантирующим положительный результат. Полученные нами данные позволяют предсказать возможные побочные эффекты химиотерапии МЛУ-ТБ, обеспечить наличие и доступность, в т. ч. в экстренном порядке, необходимых средств для купирования указанных эффектов. В арсенале врача, проводящего лечение больного туберкулезом с МЛУ, должны быть в наличии анксиолитики, антидепрессанты, анальгетики, антиеметики, антидиарейные средства, необходим также практический опыт применения данных средств. Мониторинг электролитов, креатинина и мочевой кислоты плазмы с соответствующей своевременной коррекцией является обязательным компонентом ведения больного с МЛУ-ТБ. В стационаре или в условиях амбулаторной практики необходимо организовать возможность консультаций смежных специалистов (хирург, невропатолог, психиатр), в том числе и в экстренном порядке. Важным аспектом данной проблемы является возможность сравнения различных режимов лечения, в т.ч. по количеству и выраженности развивающихся побочных эффектов.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная борьба с туберкулезом. Женева, ВОЗ, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.376).
2. Advers events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative e / E. Nathalson [et al.] // International J. of Tuberculosis and Lung Disease. – 2004. – Vol. 8 (11). – P. 1382–1384.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2006.313). – Geneva : WHO, 2006. – 208 p.
4. Hypokaliemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis / S. Shin [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 974–980.
5. Kim, S.J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results / S.J. Kim // Europ. Respiratory. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 564–569.
6. World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. Report №3. WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surviellance. Geneva, WHO, 2004.

Е.М. Скрягина¹, М.И. Дюсьмикеева¹, А.Е. Скрягин², О.М. Залуцкая¹, В.В. Солодовникова¹

Мониторинг побочных эффектов противотуберкулезных препаратов в процессе лечения множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования явилось изучение развития побочных эффектов противотуберкулезных препаратов (ППП) при лечении больных МЛУ-ТБ. В результате проведенного исследования установлено, что побочные эффекты приема ППП и связанные с ними перемены в лечении при терапии МЛУ-ТБ наблюдаются значительно чаще, чем при терапии туберкулеза без МЛУ. Полученные данные позволяют предсказать возможные побочные эффекты химиотерапии МЛУ-ТБ, обеспечить наличие и доступность, в т. ч. в экстренном порядке, необходимых средств для купирования указанных эффектов. Строгое следование протоколу химиотерапии, запланированного с учетом лекарственной чувствительности МБТ, является приоритетом, гарантирующим положительный результат лечения.

A.M. Skrahina¹, M.I. Dziusmikeyeva¹, A.E. Skrahin², A.M. Zalutskaya¹, V.V. Solodovnikova

Monitoring of antituberculous drugs side-effect during the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

¹Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary

The purpose of research was studying of antituberculous drugs side-effects development during the treatment of multidrug-resistant (MDR) pulmonary tuberculosis. We found that antituberculous drugs side-effects and connected with them treatment interruptions are observed more often in treatment of MDR-TB compared with susceptible TB. Obtained data allow to predict possible side-effects of MDR-TB chemotherapy, to provide the availability of medications necessary for side-effects reduction, including emergency cases. Strict following to the chemotherapy protocol planned taking into consideration Mtb drug susceptibility is a priority guaranteeing positive result of treatment.